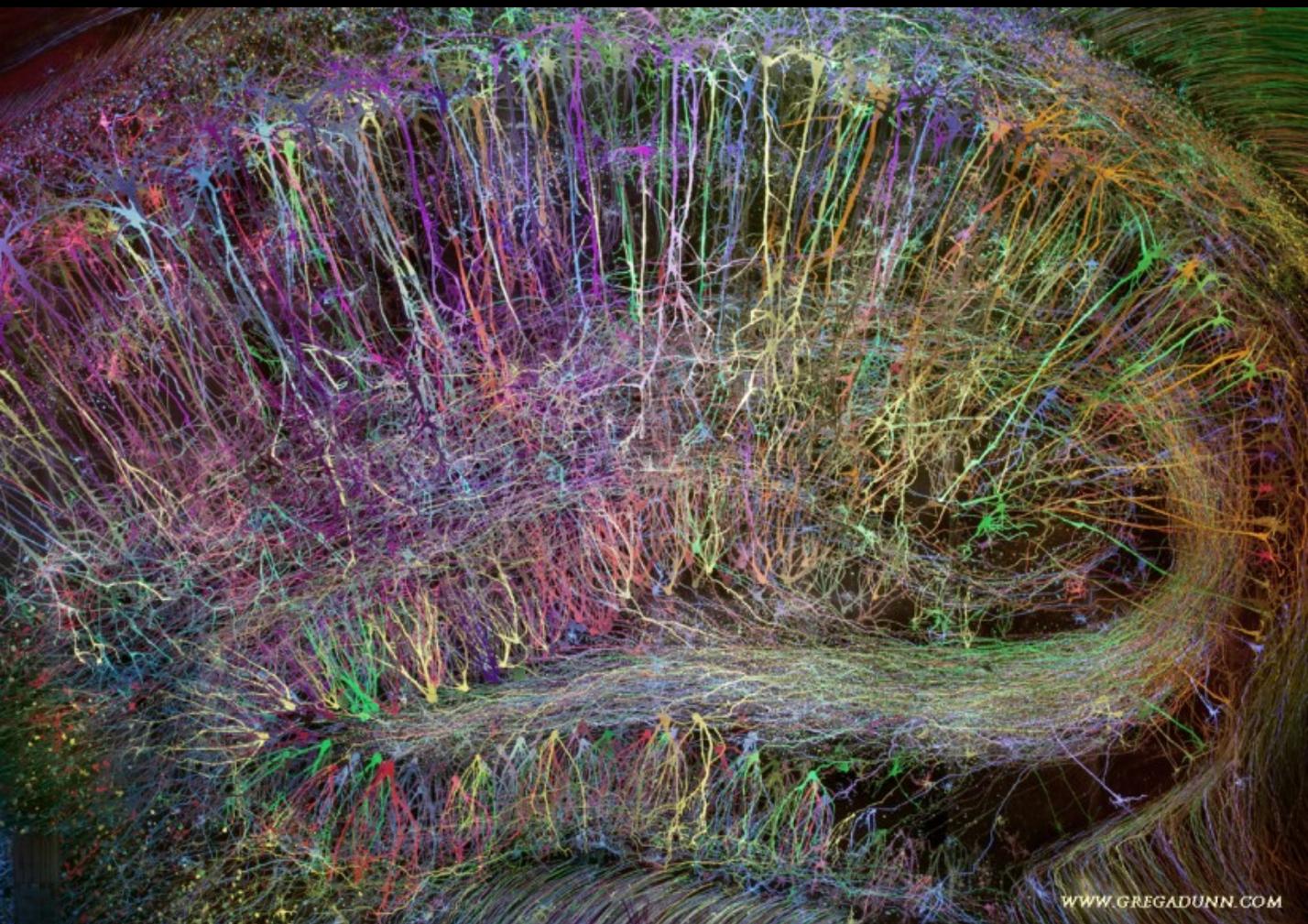


**III Всероссийская конференция с международным участием**  
**III All-Russian Conference with International Participation**

**«ГИППОКАМП И ПАМЯТЬ: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ»**  
**«HIPPOCAMPUS AND MEMORY: NORM AND PATHOLOGY»**



**7 – 11 сентября 2015 , Пушино, Россия**  
**September 7 – 11, 2015, Pushchino, Russia**



## **Виноградова Ольга Сергеевна**

*Vinogradova Olga Sergeevna*

(1929 - 2001)

Эта конференция посвящена памяти заслуженного деятеля науки РФ проф. Ольги Сергеевны Виноградовой - одного из наиболее значительных представителей российской нейронауки, которая внесла большой вклад в исследование когнитивных функций гиппокампа, а также развитие международного сотрудничества нейробиологов и психологов.

*This Conference is devoted to the memory of Professor Olga S. Vinogradova who made a major contribution to the investigation of cognitive functions of the hippocampus as well as the development of international cooperation of neuroscientists and psychologists.*

## Организаторы *Organizers*

**Биологическое отделение РАН**  
*Biological Department of RAS*

**Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН**  
*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS*

**Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН**  
*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS*

## Программный комитет *Program Committee*

*Председатель – Кичигина В.Ф., д.б.н., ИТЭБ РАН, Пущино, Россия*  
*Chairman – Kichigina V.F., Ph.D., ITEB RAS, Pushchino, Russia*

*Зам. председателя – Попова И.Ю., к.б.н., ИТЭБ РАН, Пущино, Россия*  
*Vice-chairman – Popova I.Yu., Ph.D., ITEB RAS, Pushchino, Russia*

**Базян А.С., проф., ИВНДиНФ РАН, Россия**  
*Bazyan A.S., Prof., IHNA&NPh RAS, Russia*

**Брежестовский П.Д., проф., INSERM U751, Франция**  
*Brezhestovsky P.D., Prof., INSERM U751, France*

**Гуляева Н.В., проф., ИБрежестовский П.Д., проф., INSERM U751, Франция**  
**ВНДиНФ РАН, Россия**  
*Gulyaeva N.V., Prof., IHNA&NPh RAS, Russia*

**Зильбертер Ю., проф., INSERM U751, France**  
*Zilberter Yu.I., Prof., INSERM U751, France*

**Отмахов Н.А., проф., Университет Брандайса, США**  
*Otmakhov N.A., Prof., Brandeis University, USA*

**Семьянов А.В., д.б.н., Нижегородский государственный Университет, Россия**  
*Semyanov A.V., Prof., Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, Russia*

# Оглавление

<b>Организаторы</b>	
<b>Organizers.....</b>	<b>2</b>
<b>Программный комитет</b>	
<b>Program Committee.....</b>	<b>2</b>
<b>Межнейронные взаимодействия и память</b>	
<b>Neuronal interrelations and memory.....</b>	<b>8</b>
1. Применение метода комплексного непрерывного вейвлет-преобразования для анализа осцилляторной активности.....	8
Application of comprehensive continuous wavelet transform for oscillatory activity analysis.....	8
2. Взаимодействие гиппокампа с мезолимбической ДАергической системой при формировании эмоциональных и мотивационных состояний и реализации целенаправленного поведения.....	9
The interaction of the hippocampus with mesolimbic DAergic system in the formation of emotional and motivation states and the implementation of purposeful behavior.....	9
3. Взаимодействия гиппокампа с другими структурами мозга: Осцилляции как инструмент в межнейронных коммуникациях.....	10
Interactions of the hippocampus with other brain structures: Oscillations as the instrument in interneural communications.....	10
4. Как гиппокамп и медиальная префронтальная кора модулируют активность вентральной тегментальной области во время условного рефлекса избегания.....	11
How the hippocampus and the medial prefrontal cortex modulate the activity of the ventral tegmental area during of the conditional avoidance reflex.....	12
5. Что мы измеряем в гиппокампе при внутримозговой стимуляции?.....	12
What do we measure in the hippocampus by intracranial electric stimulation?.....	13
<b>Декларативная память и поведение</b>	
<b>Declarative memory and behavior.....</b>	<b>14</b>
6. Сравнительное влияние двух пептидных фракций тимуса и пептидной фракции кожи на выработку условной реакции пассивного избегания у крыс.....	14
Two thymic peptide drugs and skin peptide drug impact on passive avoidance in rats.....	14
<b>Молекулярные и клеточные механизмы синаптической пластичности и памяти</b>	
<b>Molecular and cellular mechanisms of synaptic plasticity and memory.....</b>	<b>15</b>
7. Measuring kinase activity in dendritic spines of living cells in normal and pathological conditions.....	15
Measuring kinase activity in dendritic spines of living cells in normal and pathological conditions.....	15
8. Влияние кортикостерона на тормозную синаптическую передачу в зоне СА1 вентрального гиппокампа крыс.....	16
Effect of corticosterone on the inhibitory synaptic transmission in the CA1 area of the ventral hippocampus of rats.....	16
9. Воздействие кортикостерона на долговременную потенциацию в различных участках гиппокампа.....	17
Effect of corticosterone on the LTP induction in different areas of hippocampus in rats.....	17
10. Действие блокатора по-синтазы l-name и доноров оксида азота на выработку условного рефлекса у улитки.....	17
Action of inhibitor of no-synthase l-name and donors of no on defensive reflex conditioning in snail.....	18
11. Действие разных концентраций $\beta$ -амилоидного пептида на рецепторные свойства и синаптическую пластичность нейронов гиппокампа in vitro.....	18
Effect of different concentrations of amyloid $\beta$ peptide ( $A\beta$ ) on receptor properties and synaptic plasticity of hippocampal neurons in vitro.....	19
12. Индукция долговременной потенциации с использованием $K^+$ в качестве главного катиона во внутриклеточном растворе.....	19

Long-term potentiation induction with K <sup>+</sup> as a major cation in the intracellular solution.....	20
13. Основные закономерности синаптогенеза в клеточных и тканевых культурах гиппокампа .....	20
The main patterns of synaptogenesis in hippocampal cell and tissue cultures .....	21
14. Растормаживание как фактор консолидации долговременных модификаций.....	21
Disinhibition is a factor regulating the consolidation of long-term plasticity.....	22
15. Регуляция экспрессии глиальных генов при формировании долговременной потенциации .....	22
Regulation of glial gene expression during long term potentiation.....	23
16. Участие P2 пуринорецепторов в Ca <sup>2+</sup> -зависимом механизме индукции длительного компонента депривационной потенциации популяционных ответов нейронов поля CA1 гиппокампа крыс.....	23
P2 purinoceptors participate in the Ca <sup>2+</sup> -dependent mechanism of the long-term component of the deprivational potentiation in rat hippocampal CA1 neurons.....	24
17. Эффекты модуляции серотонином формирования условного оборонительного рефлекса у виноградной улитки .....	24
Modulation by serotonin of defensive reflex conditioning.....	25
<b>Стволовые клетки. Нейрогенез. Нейротрансплантация.</b>	
<b>Stem cells. Neurogenesis. Neurotransplantation.....</b>	<b>26</b>
18. Дифференцировка ГАМК-ергических нейронов в эктопических аллотрансплантатах эмбрионального неокортекса крысы .....	26
The differentiation of GABA-ergic interneurons in the ectopic neocortical allotransplants of the rat .....	26
19. Нейрогенез в гиппокампе: неисчерпаемый источник регенерации.....	27
Neurogenesis in the hippocampus: Golconda of regeneration.....	27
20. Нейрогенез в гиппокампе: эволюционный атавизм?.....	28
Hippocampal neurogenesis: an evolutionary atavism?.....	28
21. Нейротрансплантация для изучения морфо-функциональной пластичности мозга.....	28
Neurotransplantation as an instrument for investigation of morpho-functional brain plasticity.....	29
22. Роль нейрогенеза в формировании эпилептиформной активности и участие p53 в его регуляции у крыс линии Крушинского-Молодкиной.....	29
Role of neurogenesis in the expression of epileptiform activity and participation of p53 in neural proliferation in Krushinsky-Molodkina rats.....	30
<b>Математическое моделирование когнитивных функций и ритмогенеза</b>	
<b>Mathematical modeling of cognitive functions and rhythmogenesis.....</b>	<b>31</b>
23. «Нейролокатор», как модельное решение проблемы неинвазивного стирания памяти.....	31
The “Neurolocator” as a model solution to the problem of non-invasive memory erasure.....	31
24. Автоволны синхронизации спайковой активности в модельной нейронной сети с релаксационной синаптической пластичностью.....	32
Autowaves of spiking activity synchronization in a model neuronal network with relaxational synaptic plasticity.....	32
25. Базовые принципы нейронной организации.....	33
Basic Principles of Neural Processing.....	33
26. Как септальные нейроны взаимодействуют между собой при генерации тета-ритма.....	34
How septal neurons interact with each other at theta rhythm generation.....	35
27. Компьютерное моделирование колебаний нейронной активности в базальных ганглиях в нормальных условиях и при болезни Паркинсона.....	35
Computational modelling of oscillatory basal ganglia activity in normal and Parkinsonian condition .....	36
28. Реобазы к единичному импульсу проводимости/тока для точечного нейрона в модели Ходжкина-Хаксли с первым и вторым типами возбудимости.....	36
The rheobase of a single impulse of conductance/current for the point-like Hodgkin-Huxley model neuron of the 1st and 2nd excitability types.....	37
29. Роль вычислительных операций в функциях мозга.....	37

The role of computational operations in brain functions.....	38
30. Современные методы анализа мозговой активности.....	38
Modern techniques to analyze brain activity.....	38
31. Централизованная система обработки и хранения нейрофизиологических сигналов или как упорядочить многочисленные данные.....	38
Central system of processing and saving neurophysiological signals or how to regulate numerous data.....	39
<b>Патология гиппокампа и связанных с ним структур</b>	
<b>Pathology of the hippocampus and related structures.....</b>	<b>40</b>
32. Активность каспазы-3 влияет на развитие гиппокампа у крыс, перенесших пренатальную гипоксию.....	40
The activity of caspase-3 is essential for development of hippocampus in rats exposed to prenatal hypoxic stress.....	40
33. Введения липополисахарида в раннем возрасте приводят к изменению когнитивных функций и экспрессии генов субъединиц рецепторов глутамата в мозге крыс .....	41
Early Life Lipopolysaccharide Exposure Alters Cognitive Function and Glutamate Receptor Subunits mRNA Expression in the Rat Brain.....	41
34. Вентральный и дорсальный гиппокамп демонстрируют различную реакцию стресс-реализующих систем при провоспалительной индукции.....	42
Ventral and dorsal hippocampus show different stress-response to a pro-inflammatory stimulus....	42
35. Гиппокамп и шизофрения.....	43
The hippocampus in schizophrenia.....	43
36. Изменение регуляции глутаматергической медиации в гиппокампе мозга крыс после пренатальной гипоксии .....	44
Changes in the regulation of glutamatergic mediation in hippocampus in rats after prenatal hypoxia .....	44
37. Изменения субъединичного состава ионотропных глутаматных рецепторов в коре и гиппокампе крыс при пилокарпиновой модели эпилепсии.....	45
Changes in subunit composition of ionotropic glutamate receptors in cortex and hippocampus of rats in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy.....	46
38. Коморбидность деменции и депрессии: гиппокамп как контрапункт.....	46
Comorbidity of depression and dementia: Hippocampus as a counterpoint.....	47
39. Метод цифровой обработки изображений и количественного анализа морфологии клеток при исследовании нейровоспалительного статуса ткани.....	47
Digital image processing and quantitative analysis of microglia morphology in studying neuroinflammation.....	48
40. Молекулярные механизмы формирования повышенной судорожной готовности и реализации судорожных припадков у крыс.....	48
Molecular mechanisms of seizure susceptibility and epileptogenesis in rats prone to audiogenic seizure.....	49
41. Нарушения долговременной синаптической пластичности в гиппокампе крыс при пилокарпиновой модели эпилепсии могут быть обусловлены изменением субъединичного состава NMDA рецепторов.....	50
Long-term synaptic plasticity disturbances in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures may be caused by changes in NMDA receptor subunit composition.....	50
42. Нарушения когнитивных функций в литий-пilocарпиновой модели височной эпилепсии у крыс пубертатного возраста.....	51
Disturbances of cognitive functions in the rat lithium-pilocarpine model of adolescent temporal lobe epilepsy.....	51
43. Особенности нейродегенеративных процессов в гиппокампе.....	52
Features of neurodegenerative processes in the hippocampus.....	52
44. Пикомолярные концентрации бета-амилоидного пептида (1-42) модулируют активность стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов в пирамидных нейронах гиппокампа.....	53
Picomolar concentrations of amyloid $\beta$ protein (1-42) modulate the function of strychnine-sensitive	

glycine receptors in hippocampal pyramidal neurons .....	53
45. Психо-нейроэндокринные эффекты гиппокампа.....	54
Psyco-neuroendocrinol effects of hippocampus.....	55
46. Разобщение корково-гиппокампальных взаимодействий может быть причиной нарушения обучения и памяти при ишемии мозга.....	55
Disconnection of cortical-hippocampal interactions can be the cause of learning and memory damage by brain ischemia.....	56
47. Роль глутаматергической системы при эпилепсии .....	56
Role of glutamatergic systems in epilepsy.....	57
<b>Новые подходы для создания протекторных средств в предупреждении развития нейродегенеративных заболеваний и для их терапии</b>	
<b>New approaches in development of protective medicaments for preventing and treatment of neurodegenerative diseases.....</b>	<b>58</b>
48. Блокатор щелевых контактов карбенексолона снижает тревожность у крыс после ишемии мозга.....	58
Blocker of gap junctions carbenoxolone decreases an anxiety in rats after cerebral ischemia.....	58
49. Влияние эндоканнобиноидной системы на эксайтотоксичность, вызванную каиновой кислотой.....	59
Influence of the endocannabinoid system on the kainic acid-induced excitotoxicity.....	59
50. Исследование протекторного действия белка YB-1 на тау-токсичность в нейрональной культуре гиппокампа.....	60
Protective effect of YB-1 protein on tau-toxicity in hippocampal neuronal culture.....	61
51. Регуляция баланса возбуждающих и тормозных медиаторных систем гиппокампа амидом ламбертиановой кислоты.....	61
Regulation of balance of excitatory and inhibitory neurotransmitters of hippocampus by lambertianic acid amide.....	62
52. Роль активных форм кислорода в инициации распространяющейся кортикальной депрессии. ....	62
Reactive oxygen species as a potential trigger of cortical spreading depression.....	63
53. Эндоканнабиноид n-арахидоноилдопамин предотвращает вызванное глутаматом нарушение кальциевого гомеостаза в нейронах гиппокампа in vitro.....	63
Endocannabinoid N-arachidonoyldopamine prevents glutamate-induced disturbances in calcium homeostasis in hippocampal neurons in vitro.....	64
<b>Общие вопросы биологии мозга</b>	
<b>General problems of brain biology.....</b>	<b>65</b>
54. Двигательные нарушения при болезни Паркинсона и усиление осцилляторной активности: причина, следствие или совпадение?.....	65
Movement Impairments in Parkinson's disease and Excessive Brain Oscillations: Coincidence, Consequence or Causality?.....	65
55. Динамика крупномасштабных сетей состояний покоя головного мозга человека по данным фМРТ .....	66
Analysis of resting state large networks of human brain dynamics based on fMRI data.....	67
56. Зависимость частоты спайков нейрона от входных сигналов тока и проводимости: модель и эксперимент.....	67
The dependence of neuronal firing on input signals current and conductance: model and experiment .....	68
57. Локализация и сравнение представительства реальных и мысленных моторных действий по данным метода фМРТ.....	68
Localization and comparison of actual and mental representations of motor actions according to fMRI.....	69
58. Последствия для нервной и иммунной систем перенаселенности у крыс.....	69
Consequences for nervous and immune systems of overpopulation in rats.....	70
59. Развитие механизмов памяти в филогенезе.....	70
Memory mechanisms evolution in phylogenesis .....	70

60. Роль структуры и функции дендритных шипиков в когнитивных процессах.....	71
Role of the structure and function of dendritic spines in cognitive processes.....	71
61. Связь внеклеточного потенциала с мембранными токами нейронов: модель и эксперимент.....	72
The relationship between local field potential and intracellular signals in layered neural tissue: model and experiment.....	72
<b>Алфавитный указатель авторов по номерам тезисов.....</b>	<b>73</b>
<b>Authors index by abstract numbers.....</b>	<b>74</b>

# Межнейронные взаимодействия и память

## Neuronal interrelations and memory

### 1. Применение метода комплексного непрерывного вейвлет-преобразования для анализа осцилляторной активности

Асташева Е.В.<sup>1\*</sup>, Асташев М.Е.<sup>2</sup>

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

2. Институт Биофизики Клетки РАН, Пущино, Россия;

\* litgara@rambler.ru

Ритмы мозга представляют собой центральный механизм для временной координации активности пространственно разделённых, но функционально связанных областей мозга, одновременно вовлечённых в когнитивные процессы.

Основным полем применения вейвлет-преобразований является анализ нестационарных (во времени) или неоднородных (в пространстве) сигналов. В электрофизиологии метод вейвлет-анализа нашел применение при исследовании частотной синхронизации ЭЭГ-ритмов в различных корковых областях на коротких временных интервалах (до 100 мс) при поиске вербальных ассоциаций и когнитивной деятельности человека, а также для выявления эпизодов кратковременной фазовой ЭЭГ-синхронизации. В отличие от Фурье-анализа, в котором анализирующая функция (синус, косинус) покрывает всю временную ось, вейвлеты представляют собой быстрозатухающие функции с компактным носителем, что позволяет выявлять не только определенные частотные характеристики сигналов, но и локализовать их пространственные и временные координаты.

Параллельно регистрировали локальные полевые потенциалы (ЭЭГ) энторинальной коры (ЭК), супрамамиллярного ядра (СМЯ), центрального ядра миндалины (Мин), медиальной септальной области (МС), зубчатой фасции (ЗФ), поля CA1 гиппокампа (Гипп), фронтальной коры (ФК) и латеральной септальной области (ЛС) в контроле, во время электрической стимуляции ИП и во время сенсорной стимуляции.

Комплексное вейвлет-преобразование Морле использовалось для изучения частотно-временного распределения гармонических составляющих сигнала в полосе частот 2-250 Гц. Частоты отображаются в гиперболической шкале, т.к. спектр строится по линейной шкале периодов.

Настоящая работа показала, что в различных областях мозга у морских свинок в состоянии спокойного бодрствования регистрируется осцилляторная ЭЭГ-активность во всех диапазонах частот, от самых медленных (дельта) до сверхбыстрых (риплз).

Выявлено, что во время генерации судорожных разрядов осцилляторная активность всех диапазонов возрастает.

### Application of comprehensive continuous wavelet transform for oscillatory activity analysis

Astasheva E.V.<sup>1\*</sup>, Astashev M.E.<sup>2</sup>

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

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

\* litgara@rambler.ru

The rhythms of the brain are the central mechanism for coordination of the temporal separated but functionally related brain regions activity, both involved in cognitive processes.

The main field of application of wavelet transforms is the analysis of non-stationary (in time) or inhomogeneous (in space) signals. In electrophysiology wavelet analysis method has been applied in the study of the frequency synchronization of the EEG rhythms in different cortical areas in short time intervals (up to 100 ms) in searching for verbal associations and human cognitive performance, as well as

in identification of short-term episodes of EEG phase synchronization. Unlike Fourier analysis, which analyzes the function (sine, cosine) covers the entire time axis, wavelets are evanescent function with compact support, which can detect not only the specific frequency characteristics of signals, but also locate their spatial and temporal coordinates.

Parallel recorded local field potentials (EEG) of the entorhinal cortex (EC), supramamillary nucleus (SMA), the central nucleus of amygdala (Min), the medial septal area (MS), dentate gyrus (DF), CA1 of the hippocampus (Hipp), frontal cortex (FC) and lateral septal region (LS) in the control, during the electrical stimulation of PP and during sensory stimulation.

Complete Morlet wavelet transform was used to study the time-frequency distribution of harmonic components in a signal frequency band 2-250 Hz. Frequencies displayed in a hyperbolic scale since range is built on a linear scale periods.

It was showed that different brain regions in guinea pigs in a state of quiet wakefulness recorded oscillatory EEG activity in all frequency bands, from the slow (delta) to ultrafast (rippz).

It was revealed that during the generation of convulsive discharges oscillatory activity of all the bands increases.

## **2. Взаимодействие гиппокампа с мезолимбической ДАергической системой при формировании эмоциональных и мотивационных состояний и реализации целенаправленного поведения**

Базян А.С.<sup>1\*</sup>

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

\* bazyan@mail.ru

Считается, что основным способом кодирования информации мозгом является частотный код. Мозг кодирует внешние и внутренние события, как сложные, частотные, пространственно - временные паттерны активности в больших ансамблях нейронов, которые можно представить как “нейронные сети”. Кора мозга, базальные ганглии и таламокортикальные сети осуществляют произвольное поведение. Ключевой выводящей структурой из базальных ганглий является черная субстанция. Черная субстанция формирует глобальный ДА сигнал, который вызывает эмоциональную реакцию на сигнал любой модальности. Вторым способом кодирования информации является генетический код. В головном мозге информация кодируется с помощью эпигенетических механизмов, которые контролируется трансдукционным сигналом. Анализируются четыре типа потребностей: потребность есть, потребность пить, сексуальная потребность и потребность продлить эмоционально положительные состояния и, наоборот, избегать эмоционально отрицательного состояния. Центры первых трех потребностей локализованы в гипоталамусе и запускаются соответствующими нейрогормонами и вовлекают различные эпигенетические механизмы. Эмоциональные и мотивационные состояния формируются при взаимодействии нейрогормональных систем с мезолимбической ДАергической системой. Различные состояния формируются различными специфическими паттернами трансдукционного сигнала. Миндалина одна из ключевых структур эмоциональных состояний. Гиппокамп напрямую связан с миндалиной. С помощью нейронов места, времени, и навигаторных нейронов, гиппокамп формирует контекст окружающей среды, создает всю огромную гамму эмоциональных и мотивационных состояний и консолидирует их в памяти.

## **The interaction of the hippocampus with mesolimbic DAergic system in the formation of emotional and motivation states and the implementation of purposeful behavior**

Bazyan A.S.<sup>1\*</sup>

1. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology;

\* bazyan@mail.ru

It is supposed that the main method of information encoding by the brain is a frequency code. The brain encodes the external and internal events, as complex, frequency, spatial - temporal patterns of activity in large ensembles of neurons that can be represented as "neural networks".

The cerebral cortex, basal ganglia, and thalamocortical network is carried out voluntary behavior. The key structure outputting a signal from basal ganglia is the substantia nigra. Substantia nigra produces global DA signal which causes the emotional response to a signal of any modality. The second method of information encoding is genetic code. In the brain, information is encoded by epigenetic mechanisms that control by signal of transduction. Are analyzed four types of needs: the need to eat, the need to drink, sexual needs and extend the positive emotional state and, conversely, to avoid a negative emotional state. The centers of the first three needs are located in the hypothalamus and set off the appropriate neurohormones and involve a variety epigenetic mechanisms. The emotional and motivation states are formed by the interaction of neurohormonal systems and mesolimbic DA system. Various states are formed by different specific pattern signal of transduction. The amygdala is one of the basic structures of emotional states. The hippocampus is directly linked to the amygdala. By the help of neurons of time and place, navigation neurons, the hippocampus and entorhinal cortex form the context of the environment, creates a huge range of emotional and motivation states and consolidate its in the memory.

### **3. Взаимодействия гиппокампа с другими структурами мозга: Осцилляции как инструмент в межнейронных коммуникациях**

Кичигина В.Ф.<sup>1\*</sup>

1. ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики;

\* vkitchigina@gmail.com

В обзорном докладе рассматривается значение осцилляторных процессов в когнитивных функциях гиппокампа.

Когнитивная работа мозга требует быстрых и гибких перестроек взаимодействий разных областей; это невозможно лишь за счёт анатомических связей между ними, скорость изменения которых значительно ниже тех временных шкал, в пределах которых осуществляются когнитивные процессы. Предполагается, что такие перестройки возможны за счет когерентных осцилляций (Fries, 2005). Осцилляции обеспечивают ритмическую модуляцию нейронной возбудимости, которая влияет на чувствительность синаптических входов и на вероятность генерации спайков (на выходе). Синхронное ритмическое повышение нейронной возбудимости обеспечивает временные окна для взаимодействий как отдельных нейронов, так и целых областей мозга. Важной функцией ритмической активности является регуляция спайкового тайминга, лежащего в основе пластических процессов (Markram et al., 1997), а также в формировании клеточных ансамблей, активация и реактивация которых участвуют в регистрации сигналов и их консолидации (Crick and Koch, 2003; Benchenane et al., 2011).

В докладе наибольшее внимание уделяется взаимодействию гиппокампа с префронтальной корой, имеющих решающее значение в таких высших функциях, как принятие решений, целенаправленное поведение, обучение и память; осцилляции на тета- и гамма- частотах рассматриваются наиболее детально. Приводятся данные относительно нарушений ритмической активности при нейродегенеративных заболеваниях. Маркером многих заболеваний является нарушение когерентности ритмической активности разных структур мозга и возникновение сверх-высокочастотных осцилляций.

Приводятся собственные данные о нарушениях тета-ритма на моделях височной эпилепсии.

Работа поддержана грантом РФФИ (проект №15-04-05463-а) и региональным грантом «р\_центр\_а» (проект №14-44-03607).

### **Interactions of the hippocampus with other brain structures: Oscillations as the instrument in interneural communications**

Kitchigina V.F.<sup>1\*</sup>

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics;

In the lecture the data about the role of oscillatory processes in cognitive functions of the hippocampus are reviewed.

Cognitive work of the brain demands fast and flexible reorganizations of different areas interactions; it is impossible only due to anatomic communications between them because they change much lower than it is necessary for thinking. It is supposed that such reorganizations are possible via coherent oscillations (Fries, 2005). Oscillations constitute rhythmic modulations in neuronal excitability that affect both the sensitivity to synaptic input and likelihood of spike output.

Synchronous rhythmic increase of neural excitability provides temporary windows for interactions separate neurons and the whole brain areas. Important function of rhythmic activity is regulation of the spike timing that is the basis of plasticity (Markram et al. 1997) and formation of cellular ensembles, which activation and reactivation participate in signal registration and their consolidation (Crick and Koch, 2003; Benchenane et al., 2011).

In the review the greatest attention is paid to interaction of the hippocampus with prefrontal cortex having crucial importance in such highest functions as decision making, purposeful behavior, learning and memory; theta- and gamma oscillations are considered in most details. Data of rhythmic activity disturbances during neurodegenerative diseases are also provided. The markers of many these diseases are alterations of coherence of rhythmic activities in different brain structures and emergence of high frequency oscillations.

The work is supported by a grant of the Russian Federal Property Fund (project No. 15-04-05463-a), and by grant of Moscow region (project No. 14-44-03607).

#### **4. Как гиппокамп и медиальная префронтальная кора модулируют активность вентральной тегментальной области во время условного рефлекса избегания.**

Серков А.Н.<sup>1\*</sup>

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

\* a@neurobiology.ru

Активация дофаминергических нейронов среднего мозга, сопровождающаяся генерацией высокочастотного тета-ритма (8-12 Гц) в гиппокампе, является необходимым условием выполнения двигательных условных рефлексов, в том числе избегания. Ранее нами было показано, что во время выполнения условного рефлекса одностороннего избегания переход в безопасный отсек камеры в ответ на условный сигнал характеризуется вспышкой высокочастотного синхронизированного по фазе между структурами тета-ритма в гиппокампе, префронтальной коре и миндалине, в то время как ожидание условного сигнала в опасном отсеке сопровождается фазовой синхронизацией электрической активности тех же структур в дельта- (1-4 Гц) и низкочастотном тета- (5-7 Гц) диапазонах [Серков и др., 2014; Серков, Майоров, 2015]. Результаты данного исследования показали, что электрическая активность вентральной тегментальной области (ВТО), регистрируемая полумикроэлектродами (25-50 мкм), вовлечена в описанную дельта-/тета-синхронизацию. Применение частотной декомпозиции условной причинности Гренджера показало, что источником дельта-синхронизации для всех структур выступает префронтальная кора, а для тета-синхронизации — вентральный гиппокамп. О физиологической природе синхронизации свидетельствует кросс-частотная когерентность между огибающей высокочастотной гамма-активности (70-160 Гц) ВТО и низкочастотными ритмами префронтальной коры/гиппокампа. Выделение активности отдельных нейронов ВТО показало, что частота их разряда также модулируется низкочастотной дельта-/тета-активностью. С учетом сильного обратного модулирующего влияния дофаминергической системы на гиппокамп и медиальную префронтальную кору, можно предположить две морфофункциональные петли регуляции, сопрягающиеся на уровне ВТО и преимущественно активные в период подготовки и выполнения инструментального движения.

## **How the hippocampus and the medial prefrontal cortex modulate the activity of the ventral tegmental area during of the conditional avoidance reflex.**

Serkov A.N.<sup>1\*</sup>

1. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

\* a@neurobiology.ru

Activation of dopaminergic neurons in the midbrain, accompanied by the generation of high-frequency theta rhythm (8-12 Hz) in the hippocampus, is a necessary condition for the expression of conditioned instrumental reflexes, including avoidance. We have previously shown that during the execution of the unilateral conditioned avoidance reflex the avoidance movement to the safe compartment chamber in response to the conditioned signal accompanied by a high frequency synchronized theta-flash between the hippocampus, prefrontal cortex and the amygdala. The expectation of the conditioned signal in the dangerous chamber compartment is accompanied by a phase synchronization of electrical activity in the same structures in the delta (1-4 Hz) and low-frequency theta (5-7 Hz) bands [Serkov et al., 2014; Serkov, Maiorov, 2015]. The results of this study have shown that the electrical activity of the ventral tegmental area (VTA), recorded with semimicroelectrodes (25-50  $\mu\text{m}$ ), are involved in this delta-/ theta-synchronization. Application of frequency decomposition of conditional Granger causality showed that the source of delta-synchronization for all structures is the prefrontal cortex, and for theta-synchronization - the ventral hippocampus. The cross-frequency coherence between the envelope of high-frequency gamma activity (70-160 Hz) of the VTA and low-frequency rhythms of the prefrontal cortex/hippocampus indicates about physiological nature of this synchronization. Base on the strong reverse modulation influence of the dopaminergic system to the hippocampus and the medial prefrontal cortex, one can assume two morphofunctional loop regulation, which coupling by the VTA and mostly active during the preparation and implementation of the instrumental movement.

## **5. Что мы измеряем в гиппокампе при внутримозговой стимуляции?**

Коршунов В.А.<sup>1\*</sup>

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

\* vkorshunov@ihna.ru

Синаптическая пластичность считается возможным механизмом памяти, однако до сих пор отсутствуют убедительные доказательства этой гипотезы (Morris, 1994; Jeffery, 1997; Holscher, 1999). Метод прямого тестирования синапсов основан на электростимуляции моносинаптических связей к регистрируемой области, и наличие синаптических модификаций оценивают по изменениям популяционных ответов, регистрируемых до и после обучения. Достоверные изменения рассматриваются как доказательства наличия синаптической пластичности. Но обучение – это изменение поведения, следовательно в данном контексте нас интересуют не достоверность зарегистрированных изменений, а достаточность оных для изменения поведения животного (Коршунов, 2001). Имитация физиологического эксперимента с помощью компьютерной модели простой нейронной сети продемонстрировала невозможность выявления «достаточности» синаптических перестроек существующими методами, поскольку коэффициент достаточных для обучения модификаций зависит от соотношения числа «обученных» и «не обученных» синапсов, т.е. величин, которых мы до сих пор не умеем измерять. Кроме того, взаимодействие неконтролируемых экспериментатором нейросетевых процессов с тестирующей стимуляцией, вызывает иллюзию пластичности без каких – либо синаптических модификаций. Эксперименты на крысах показали неспецифичность изменений реактивности нейронов на внутримозговую стимуляцию, поскольку сходные изменения наблюдались как у «обученных» так и у «не обученных» нейронов, включая молчащие клетки. Причиной этого, видимо, является генерализованные изменения возбудимости нейронной сети при процедуре обучения, что и приводит к иллюзии пластических перестроек.

Ключевые слова: свободноподвижные крысы, водная депривация, обучение, гиппокамп, нейронная активность, моносинаптические входы, пороговая стимуляция, компьютерная

## **What do we measure in the hippocampus by intracranial electric stimulation?**

Korshunov V.A.<sup>1\*</sup>

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

\* vkorshunov@ihna.ru

Synaptic plasticity is believed to be the mechanism of memory trace, but there is no any direct evidence that it is so (Morris, 1994; Jeffery, 1997; Holscher, 1999). Usually the synaptic changes are examined by analysis of population response elicited by electrical stimulation of monosynaptic pathways terminated at the recording site before and after learning. Significant changes are believed to be an evidence for synaptic plasticity. As learning is the change of behavior, we are interested not in significance of our measurements, but in sufficiency of modifications for behavioral changes (Korshunov, 2001). Computational simulation of physiological experiment with a simple neuronal network shows impossibility to verify the “sufficiency” of synaptic changes with existent methods. Criterion of “sufficiency” depends on proportion of “learned” and “naive” synapses; these parameters we cannot measure yet. Also the network processes, which we cannot control in the animal, could interact with testing stimuli. This makes an illusion of synaptic modification without real changes of synapses. Experiments in rats show that the changes of reactivity of single neurons to threshold stimulations of monosynaptic pathways are not specific for learning, because the similar changes were observed both in “learned” and “naive” cells, including silent neurons. Result of measurements seems to depend on nonspecific changes in neuronal network during learning and has no correlations with learning processing itself. Our data do not confirm the hypothesis about synaptic changes after learning.

Keywords: freely moving rats, water deprivation, learning, hippocampus, single unit recording, monosynaptic pathways, threshold stimulation, computer simulation, neuronal network.

## Декларативная память и поведение Declarative memory and behavior

### 6. Сравнительное влияние двух пептидных фракций тимуса и пептидной фракции кожи на выработку условной реакции пассивного избегания у крыс

Крючкова А.В.<sup>1,2\*</sup>, Иноземцев А.Н.<sup>2</sup>, Белова О.В.<sup>1</sup>, Луканидина Т.А.<sup>1</sup>, Москвина С.Н.<sup>1</sup>, Зимина И.В.<sup>1</sup>, Шмелева Е.В.<sup>1</sup>

1. ФГБУН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;

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

\* likkavolkhova@mail.ru

В рамках нейроиммунологических исследований была проведена работа по изучению влияния трех иммуноактивных веществ на обучение крыс условной реакции пассивного избегания (УРПИ) в трехкамерной установке с видеонаблюдением.

Работа была проведена на крысах-самцах Wistar (n = 58). Животным хронически в течение 5 дней внутрибрюшинно вводили низкомолекулярную фракцию тимуса (тактивин), высокомолекулярную фракцию тимуса и фракцию кожи (К-активин) в равных дозах (0,4 мг/кг). Контрольной группе вводили физиологический раствор. На 5-е сутки после последнего введения препарата у животных вырабатывали УРПИ, применяя однократный удар током (0,6 мА) в течение 10 с. Далее выработку УРПИ у животных тестировали пять раз: через 3 ч, 1 сутки, 3 суток, 7 суток и 14 суток после выработки. Статистический анализ данных проводили по критерию Манна-Уитни и Вилкоксона. По ряду параметров у животных, получавших тактивин, показано наилучшее сохранение памятного следа из исследуемых групп; группа, получавшая К-активин, демонстрировала худший результат, чем группа, получавшая тактивин, но лучший, чем у контрольной группы; а у животных, получавших высокомолекулярный препарат, показано ухудшение запоминания относительно контроля.

Таким образом, показано различное влияние каждого из трех препаратов тимуса и кожи на выработку УРПИ. В дальнейшем мы планируем исследование действия данных препаратов на структурно-функциональное состояние мозга крыс. Так как ранее нами было показано специфическое влияние на структуры мозга крыс тактивина и пирацетама, мы предполагаем, что прямое влияние данных препаратов будет также дифференцировано.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-04-32087 мол\_a

### Two thymic peptide drugs and skin peptide drug impact on passive avoidance in rats

Kryuchkova A.V.<sup>1,2\*</sup>, Inozemtsev A.N.<sup>2</sup>, Belova O.V.<sup>1</sup>, Lukanidina T.A.<sup>1</sup>, Moskvina S.N.<sup>1</sup>, Zimina I.V.<sup>1</sup>, Shmeleva E.V.<sup>1</sup>

1. Federal Medical & Biological Agency SRI of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia;

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

\* likkavolkhova@mail.ru

We investigated effects of 3 peptide immunoactive drugs on passive avoidance (PA) conditioning in rats. Rats-male Wistar (n = 58) were intraperitoneally injected (0.4 mg/kg) during 5 days by Tactivin, high-polymeric thymic fraction and K-activin. Rats of control groups were injected with a saline solution. PA conditioning is analyzed in an apparatus that consists of a light compartment and 2 dark compartments. For a number of parameters Tactivin-treated animals showed the best preservation of the memory trace; the group treated with K-activin, showed a worse result than the Tactivin-treated animals, but better than the control group; animals treated with the high-polymeric thymic fraction shows the worst result of all groups. Thus, specific impact of 3 immunoactive drugs is revealed.

The reported study was supported by RFBR, research project No.14-04-32087 mol\_a

# **Молекулярные и клеточные механизмы синаптической пластичности и памяти**

## **Molecular and cellular mechanisms of synaptic plasticity and memory**

### **7. Measuring kinase activity in dendritic spines of living cells in normal and pathological conditions**

Отмахов Н.А.<sup>1\*</sup>

1. Университет Брандайса, Волтам, МА, США;

\* [otmakhov@brandeis.edu](mailto:otmakhov@brandeis.edu)

Modern expressible fluorescent sensors allow measurements of protein –protein interaction and kinase activation in living cells with submicron spatial and near real-time temporal resolution. I will present our recent findings on using Ca<sup>2+</sup>/calmodulin kinase II (CaMKII) sensor, Camui, to study the kinase behavior (activation and translocation) during synaptic plasticity (LTP) or excitotoxic insults in living neurons in hippocampal slice cultures. Camui is composed of CaMKII $\alpha$  molecule fused with two fluorescent proteins (donor and acceptor) on each of the kinase's terminals. The kinase activation states were identified by measuring the donor fluorescence lifetime, which depends on the Forster Resonance Energy Transfer (FRET) between the fluorophores. In the first study (Otmakhov et al., 2015 a), Camui activation was measured in single spines upon their stimulation by local glutamate uncaging. Our genetic and pharmacological analysis suggests a new interpretation of Camui signal dynamics during LTP induction. In the second study (Otmakhov et al., 2015 b), we tested a role of CaMKII activity during NMDA receptor-dependent excitotoxicity as a model of ischemic insult during stroke. We found that transient excitotoxic insult resulted in a long-term CaMKII activation and spatial redistribution in spines and cell bodies. The activation was mainly Ca<sup>2+</sup> dependent with little impact of autophosphorylation- or oxidation-dependent autonomous states. Simultaneous imaging of mitochondria-bound fluorescent marker revealed that the duration of Camui activation correlated with mitochondrial damage. A new hypothesis of the role of CaMKII in the excitotoxic cell damage is discussed.

### **Measuring kinase activity in dendritic spines of living cells in normal and pathological conditions**

Otmakhov N.A.<sup>1\*</sup>

1. Brandeis University, Waltham, MA, USA;

\* [otmakhov@brandeis.edu](mailto:otmakhov@brandeis.edu)

Modern expressible fluorescent sensors allow measurements of protein –protein interaction and kinase activation in living cells with submicron spatial and near real-time temporal resolution. I will present our recent findings on using Ca<sup>2+</sup>/calmodulin kinase II (CaMKII) sensor, Camui, to study the kinase behavior (activation and translocation) during synaptic plasticity (LTP) or excitotoxic insults in living neurons in hippocampal slice cultures. Camui is composed of CaMKII $\alpha$  molecule fused with two fluorescent proteins (donor and acceptor) on each of the kinase's terminals. The kinase activation states were identified by measuring the donor fluorescence lifetime, which depends on the Forster Resonance Energy Transfer (FRET) between the fluorophores. In the first study (Otmakhov et al., 2015 a), Camui activation was measured in single spines upon their stimulation by local glutamate uncaging. Our genetic and pharmacological analysis suggests a new interpretation of Camui signal dynamics during LTP induction. In the second study (Otmakhov et al., 2015 b), we tested a role of CaMKII activity during NMDA receptor-dependent excitotoxicity as a model of ischemic insult during stroke. We found that transient excitotoxic insult resulted in a long-term CaMKII activation and spatial redistribution in spines and cell bodies. The activation was mainly Ca<sup>2+</sup> dependent with little impact of autophosphorylation- or oxidation-dependent autonomous states. Simultaneous imaging of mitochondria-bound fluorescent marker revealed that the duration of Camui activation correlated with mitochondrial damage. A new

hypothesis of the role of CaMKII in the excitotoxic cell damage is discussed.

## **8. Влияние кортикостерона на тормозную синаптическую передачу в зоне СА1 вентрального гиппокампа крыс**

Большаков А.П.<sup>1,2\*</sup>, Волкова Е.П.<sup>2</sup>, Надарейшвили Г.Г.<sup>2</sup>

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

2. Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

\* al230679@yandex.ru

Стрессовые воздействия приводят к повышению уровня кортикостерона в крови. Кортикостерон может свободно проходить через гематоэнцефалический барьер и оказывать влияние на работу нервных клеток и синапсов. Большинство эффектов кортикостерона связывают с активацией ядерных рецепторов и изменениями в экспрессии различных генов. В наших экспериментах на переживающих срезах вентрального гиппокампа крыс мы обнаружили, что кортикостерон может оказывать быстрое (развивающееся в течение 5-10 мин) влияние на ГАМКергическую передачу. Вызванные ГАМКергические ответы индуцировались стеклянным электродом, расположенным в пирамидном слое зоны СА1 гиппокампа. Регистрация ответов производилась с помощью патч-кламп в конфигурации целая клетка от пирамидных нейронов зоны СА1 гиппокампа крыс. Мы исследовали ГАМКергические синапсы, которые характеризуются наличием асинхронного выделения ГАМК, а также наличием подавления торможения, вызываемого деполяризацией (depolarization-induced suppression of inhibition). Мы обнаружили, что в этих синапсах добавление 100 нМ кортикостерона приводит к увеличению амплитуды тормозных постсинаптических токов в течение первых 5 мин. Этот эффект сохраняется по крайней мере в течение 15 мин после добавления кортикостерона. Полученные нами данные говорят о том, что повышение уровня кортикостерона может инициировать усиление торможения в гиппокампе, а быстрота развития эффекта говорит о том, что сигнальных каскады, связанные с ядерными рецепторами, не участвуют в описываемых процессах, по крайней мере, в одном из ГАМКергических синапсов гиппокампа.

## **Effect of corticosterone on the inhibitory synaptic transmission in the CA1 area of the ventral hippocampus of rats**

Bolshakov A.P.<sup>1,2\*</sup>, Volkova E.P.<sup>2</sup>, Nadareishvili G.G.<sup>2</sup>

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

2. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

\* al230679@yandex.ru

Stress leads to elevation of blood level of corticosterone. Corticosterone may cross blood-brain barrier and influence functioning of nerve cells and synapses. The majority of effects of corticosterone are related to activation of nuclear receptors and alterations in the expression of various genes. In our experiments with acute slices of the ventral hippocampus of rats, we found that corticosterone may induce a rapid (develops during 5-10 min) change in the GABAergic transmission. The evoked GABAergic responses were induced by a glass electrode placed in the pyramid layer of hippocampal CA1 area. Responses were recorded using patch clamp technique in pyramid neurons of the CA1 area of the hippocampus. We studied GABAergic synapses that are characterized by a strong asynchronous GABA release and the presence of depolarization-induced suppression of inhibition. We found that in these synapses addition of 100 nM corticosterone results in an increase in the amplitude of inhibitory postsynaptic currents during first 5 minutes. This effect maintains for at least 15 min after addition of corticosterone. Our data suggest that an increase in the level of corticosterone may trigger enhancement of inhibition in the hippocampus and quickness of development of the effect suggests that the signaling cascades associated with nuclear receptors are not involved in the described processes, at least, in one of GABAergic synapses of hippocampus.

## **9. Воздействие кортикостерона на долговременную потенциацию в различных участках гиппокампа.**

Узаков Ш.С.<sup>1\*</sup>, Маркевич В.А.<sup>1</sup>, Гуляева Н.В.<sup>1</sup>

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, Москва, Россия;

\* goorhut@mail.ru

It is known the dorsal area of hippocampus involves in memory and learning while ventral area accomplishes emotional and anxiety processes. It has been shown that the dorsal and ventral areas of dentate gyrus (DG) have different responses to increase of corticosterone in the blood. Here we studied influence of high level of corticosterone the synaptic plasticity at different regions of dentate gyrus. We used long-term potentiation (LTP) as a cellular model for learning and memory to estimate the changes of synaptic plasticity. The fEPSPs were recorded in DG ventral and dorsal areas of hippocampus by perphoran path stimulation (stimulus current at range 0.2–0.4 mA) in rats (Wistar rats, mass 340–450 g). Two groups of animals with genuine application of corticosterone and shame application were used. The administration of corticosterone was performed 1 hour prior to LTP induction. The fEPSPs were recorded before LTP induction for 1 hour in 15 min increments and after LTP induction for three hours. There was decrease of LTP induction of dorsal hippocampus in group with corticosterone application in contrast to group with shame application. The LTP induction of ventral hippocampus was similar in two groups of animals.

Thus, corticosterone suppressed the LTP induction in dorsal hippocampus and did not affect the ventral hippocampus. We speculate that the LTP suppression in the dorsal area of DG relative to the ventral area could be due to different density of the glucocorticoid receptors in hippocampus.

## **Effect of corticosterone on the LTP induction in different areas of hippocampus in rats.**

Uzakov Sh.S.<sup>1\*</sup>, Markevich V.A.<sup>1</sup>, Gulyaeva N.V.<sup>1</sup>

1. Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS (IHNA&NPh RAS) Moscow, Russia;

\* goorhut@mail.ru

## **10. Действие блокатора по-синтазы l-name и доноров оксида азота на выработку условного рефлекса у улитки**

Муранова Л.Н.<sup>1\*</sup>, Андрианов В.В.<sup>1</sup>, Богодвид Т.Х.<sup>1</sup>, Гайнутдинов Х.Л.<sup>1</sup>

1. Казанский Федеральный Университет, Казань, Россия;

\* m.luda@mail.ru

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных посредников, который участвует в функционировании разнообразных систем организма. Все больше данных накапливается о том, что в нервной системе NO участвует в развитии, созревании и старении мозга, в процессах обучения и памяти. Описано участие NO в пластических изменениях синаптической передачи в различных системах, в том числе для нервной системы Helix. Эти результаты показывают, что NO может влиять на синаптическое облегчение как ретроградный мессенджер. Поэтому было интересно посмотреть влияние NO на разные формы обучения. В данной работе мы выбрали форму обучения, ведущую к формированию процедурной памяти (условный оборонительный рефлекс аверзии на пищу). Были исследованы воздействия доноров NO нитропрусида натрия и ДНКЖ, неспецифического блокатора нейрональной NO-синтазы L-NAME, специфического ингибитора растворимой гуанилатциклазы – ODC, которые вводили виноградным улиткам ежедневно за 30 мин до начала сеанса тренировки, на выработку условного оборонительного рефлекса аверзии на пищу у виноградной улитки. Эксперименты проводились на моллюске Helix

lucorum. Контролем служили улитки, которым вводили физиологический раствор. Было показано, что блокирование NO-синтазы перед выработкой условного оборонительного рефлекса аверзии на пищу ухудшает обучение виноградных улиток. Доноры оксида азота нитропруссид натрия и ДНКЖ, наоборот, ускоряют выработку условного оборонительного рефлекса аверзии на пищу у виноградной улитки по сравнению с контрольными животными. В продолжение было получено, что хроническое введение ODQ ускоряет выработку условного оборонительного рефлекса аверзии на пищу.

Работа поддержана РФФИ (грант № 15-04-05487\_a).

## **Action of inhibitor of no-synthase l-name and donors of no on defensive reflex conditioning in snail**

Muranova L.N.<sup>1\*</sup>, Andrianov V.V.<sup>1</sup>, Bogodvid T.Kh.<sup>1</sup>, Gainutdinov Kh.L.<sup>1</sup>

1. Kazan Federal University, Kazan, Russia;

\* m.luda@mail.ru

Nitric oxide (NO), is one of the most important transmitters, which participates in the functioning of various systems of organism. More and more data is accumulated that NO participates in the nervous system in the development, maturation and aging of the brain, in the processes of learning and memory. Described the participation NO in plastic changes of synaptic transmission in different systems, including the nervous system of Helix. These results show that NO can affect on synaptic facilitation as retrograde messenger. So it was interesting to see the effect of NO on different forms of learning. In this paper we have chosen the form of learning, leading to the formation of procedural memory (a conditioned reflex – food aversion). Have been investigated the influence of donors of NO sodium nitroprusside and DNIC, nonspecific inhibitor of neuronal NO-synthase L-NAME, specific inhibitor of soluble guanylate cyclase – ODQ, which introduced to snails daily, 30 minutes before the training session, on conditioned food aversion reflex in snails. For the control were chose snails, which were introduced by saline solution. It was shown that the inhibition of NO-synthase before the elaboration of conditioned reflex – food aversion affects (worsted) the learning. Donors of NO, sodium nitroprusside and DNIC on the contrary, accelerates the formation of conditioned reflex in comparison with the control animals. In the continue, it was found that chronic injection of ODQ accelerates the formation of conditioned reflex.

This work is supported by RFBR, grant nr. 12-04-00235.

## **11. Действие разных концентраций $\beta$ -амилоидного пептида на рецепторные свойства и синаптическую пластичность нейронов гиппокампа *in vitro*.**

Скребицкий В.Г.<sup>1\*</sup>

1. ФГБНУ ИЦН, Москва, Россия;

\* skrebitsky@yahoo.com

Во многих публикациях, в том числе и в наших, показано, что растворимые формы  $\beta$ -амилоидного пептида ( $A\beta$ ) в наномолярных концентрациях подавляют индукцию длительной потенциации (ДП) в поле СА1 срезов гиппокампа. Механизмы этого подавления, по-видимому, многообразны и не до конца изучены. Одним из них является дисфункция митохондрий, приводящая к возрастанию продукции реактивных форм кислорода, в особенности супероксида. Нами было показано, что митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 способен восстанавливать, нарушенную ДП (Капай и др., 2011). В отличие от микромолярных концентраций, пикомолярные концентрации  $A\beta$ , присутствующие в организме в нормальных условиях, увеличивают ДП (Puzzo et al., 2008). Нами было изучено (пэтч-кламп в конфигурации «целая клетка») влияние пикомолярных концентраций  $A\beta$  (10 пМ-100 нМ, фрагмент 25-35) на глициновые токи в пирамидных нейронах поля СА1, изолированных из среза (Bukanova et al., 2014). Показано, что короткая (600 мс) коаппликация глицина и  $A\beta$  приводит к обратимому дозозависимому усилению десенситизации ответов на глицин, что может интерпретироваться как ослабление тонического торможения пирамидных нейронов. Последнее, как нами было ранее

показано (Skrebitsky, Cherkova, 1998), способствует проявлению разных форм синаптической пластичности, включая ДП.

Работа поддержана Грантом РФФИ, 14-04- 00391 и Грантом Президента РФ, НШ-517. 2014.4.

## **Effect of different concentrations of amyloid $\beta$ peptide ( $A\beta$ ) on receptor properties and synaptic plasticity of hippocampal neurons in vitro.**

Skrebitsky V.G.<sup>1\*</sup>

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

\* skrebitsky@yahoo.com

It has been demonstrated in a lot of papers that soluble form of  $A\beta$  in nanomolar concentrations suppress LTP induction in hippocampal area CA1. The mechanisms of the suppression are multiple and many details are still not elucidated yet. It is supposed that one of the mechanism is the disfunction of mitochondria resulted in the increase of ROS production. We demonstrated that mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 is able to rescue impaired LTP (Kapai et al., 2011). In contrast to nanomolar concentration of  $A\beta$ , its picomolar concentration are able to improve learning and memory and to increase LTP (Puzzo et al., 2008). Our study investigated the effect of physiologically relevant concentration of  $A\beta$  (10 pM- 100 nM), fragment 25-30, on glycine- mediated membrane current in acutely isolated rat hippocampal pyramidal neurons using whole- cell patch-clamp technique. We have found that short (600 ms) coapplication of glycine with  $A\beta$  caused reversible, dose-dependent acceleration of desensitization of glycine current that could be interpreted as a decrease of tonic inhibition of pyramidal neurons (Bukanova et al., 2014). Earlier, it had been demonstrated that disinhibition is beneficial for different forms of synaptic plasticity including LTP (Skrebitsky, Cherkova, 1998). This study was supported by grant RFBR # 14-04-00391 and by grant Leading Scientific School # 517. 2014.4.

## **12. Индукция долговременной потенциации с использованием $K^+$ в качестве главного катиона во внутриклеточном растворе**

Иванова В.О.<sup>2\*</sup>, Баль Н.В.<sup>1</sup>, Балабан П.М.<sup>1</sup>

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

2. Московский государственный гуманитарный университет им. М.А.Шолохова, Москва, Россия;

\* 4340434@gmail.com

Долговременная потенциация (ДВП) синапсов коллатералей Шаффера поля CA1 гиппокампа – это главная модель для изучения ассоциативной синаптической пластичности, которая, как считается, лежит в основе обучения и памяти. Самый распространенный протокол для индукции ДВП – это тетаническая стимуляция, при которой большое количество аксональных входов стимулируются высокими частотами в течение 1-й секунды. Из-за сложной организации постсинаптических процессов, которые влияют на деполяризацию, многие исследователи предпочитают вызывать ДВП более простым способом с помощью метода пэтч-кламп, используя так называемый «двойной протокол» (низкочастотная синаптическая стимуляция (100-2000 пульсов, 1-2 Гц) на фоне деполяризации в режиме фиксации потенциала длительностью 1-3 минуты).

Обычно в качестве главного катиона раствора внутри пэтч-пипетки используют  $Cs^+$ , так как он блокирует калиевые каналы и позволяет достичь деполяризации дендритов. Недавние исследования показали, что использование  $K^+$  в роли главного катиона позволяет вызвать ДВП «быстрым» двойным протоколом (высокочастотная стимуляция (50 Гц) с короткой деполяризацией (15 с)). Мы проверили, возможно ли вызывать ДВП используя низкочастотную стимуляцию (стандартный двойной протокол), используя  $K^+$  и выяснили, что при данных условиях потенциация составляет  $189 \pm 17\%$ ,  $n=4$ . Хотя, согласно результатам других исследователей, амплитуда потенциации при использовании  $Cs^+$  гораздо выше ( $400 \pm 20\%$ ), регистрация электрической активности нейронов с использованием  $K^+$  больше соответствует физиологическим условиям и поэтому более предпочтительна для некоторых задач по изучению пластичности.

## Long-term potentiation induction with K<sup>+</sup> as a major cation in the intracellular solution

Ivanova V.O.<sup>2\*</sup>, Bal N.V.<sup>1</sup>, Balaban P.M.<sup>1</sup>

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

2. Sholokhov Moscow State University for the Humanities, Moscow, Russia;

\* 4340434@gmail.com

Long-term potentiation (LTP) of the Schaffer collateral synapses in the CA1 region of the hippocampus is the primary model for the study of the associative synaptic plasticity thought to underlie learning and memory. A commonly used protocol for inducing LTP is to give “tetanic” stimulation in which a large number of axonal inputs is stimulated at high frequency (100 Hz) for 1 s. Because of the complexity of the postsynaptic processes that affect depolarization during tetanus-induced LTP, many investigators have sought to evoke LTP in a simpler way by using a “pairing protocol” using patch-clamp (low-frequency synaptic stimulation (100–200 pulses, 1–2 Hz) with a depolarizing voltage-clamp pulse (1–3 min duration)).

Typically Cs<sup>+</sup> is used as the major internal cation because it blocks K<sup>+</sup> channels and makes it possible to achieve a dendritic depolarization. Recent studies have shown that using K<sup>+</sup> as the major cation allows to induce LTP by brief pairing protocol (high-frequency stimulation (50 Hz) with a brief (15 s) depolarization to 0 mV). We have examined whether it is possible to induce LTP by low-frequency synaptic stimulation (a standard pairing protocol) using K<sup>+</sup> and found that under noted conditions the evoked potentiation is  $189 \pm 17\%$ , n=4. Although according to other researches the amplitude of potentiation is much higher using Cs<sup>+</sup> ( $400 \pm 20\%$ ), registration of neuronal electrical activity using K<sup>+</sup> better corresponds to physiological conditions and is preferable in some cases.

## 13. Основные закономерности синаптогенеза в клеточных и тканевых культурах гиппокампа

Фрумкина Л.Е.<sup>1\*</sup>, Широкова О.М.<sup>2</sup>, Мухина И.В.<sup>2</sup>, Хаспеков Л.Г.<sup>1</sup>

1. ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия;

2. Нижегородская Государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия;

\* Хаспеков Л.Г. khaspekleon@mail.ru

Изучение особенностей развития межнейронных контактов *in vitro* способствует раскрытию механизмов реактивного синаптогенеза, лежащего в основе пластических изменений синапсов во взрослом мозге в условиях патологии. В данной работе исследовалась ультраструктура межклеточных контактов в культурах клеток гиппокампа мышинных эмбрионов (E17-18) и эксплантатах ткани гиппокампа постнатальных мышей (P7-8). В клеточных культурах обнаруживаются многочисленные расширенные межклеточные пространства, конусы роста отростков и пиноцитозные инвагинации, а также авезикулярные контакты типа десмосом, образующие атипичные формы соединений, такие как соматосоматические, дендродендритные, аксоаксональные, которые отсутствуют в нормальном зрелом мозге. В нейропиле формируются смешанные контакты, состоящие из десмосом, локализованных на одном протяжении с симметричным или асимметричным соединением, рядом с которым появляются синаптические пузырьки, что свидетельствует о промежуточной стадии развития химического синапса. В тканевой культуре межклеточные пространства едва заметны, в конусах роста, помимо вакуолей, заметны многочисленные синаптические пузырьки, дендриты содержат шипики с шипиковым аппаратом. В нейропиле преобладают зрелые асимметричные аксодендритные и аксошипиковые синапсы. Однако, как и в клеточной культуре, присутствуют пиноцитозные инвагинации, смешанные синапсы и авезикулярные контакты, что указывает на продолжение процесса активного синаптогенеза. Кроме того, многие синапсы окружены отростками глиальных клеток, содержащими гликоген, что свидетельствует об активных пластических перестройках, направленных на восстановление структуры и функции нервной ткани, нарушенных в результате экстирпационных воздействий. Таким образом, ультраструктурные изменения в клеточных

культурах происходят по общим закономерностям развития синапсов *in vivo*, а в культуре ткани, наряду с продолжающимся синаптогенезом, отмечаются пластические процессы компенсаторно-восстановительного характера.

## **The main patterns of synaptogenesis in hippocampal cell and tissue cultures**

Frumkina L.E.<sup>1\*</sup>, Shirokova O.M.<sup>2</sup>, Mukhina I.V.<sup>2</sup>, Khaspekov L.G.<sup>1</sup>

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia ;

2. State Medical Academy, Nizhni Novgorod, Russia;

\* Хаспеков Л.Г. khaspekleon@mail.ru

An investigation of the developmental patterns of interneuronal contacts *in vitro* promotes disclosure of mechanisms of reactive synaptogenesis which underlies plastic synaptic reorganization in adult brain in pathologic conditions. In our study, we investigated an ultrastructure of intercellular contacts in cell culture of mouse embryonal hippocampus (E 17-18) and in organotypic explants of hippocampus of postnatal mice (P 7-8). In the cell cultures, numerous extended intercellular spaces as well as growth cones and pinocytotic-like invaginations are present. Moreover, synaptic vesicle-free desmosome-like contacts which form atypical varieties of connections (somatic, dendrodendritic, axoaxonal contacts) and are absent in normal adult brain, are revealed. In neuropile, mixed contacts are formed. They consist of desmosomes located on one stretch with symmetric or asymmetric connection that appears to be intermediate stage of development of chemical synapse. In tissue culture, intercellular spaces are scarcely noticeable. In growth cones, besides vacuoles, numerous synaptic vesicles are identified, the dendrites contain spines with spine apparatus. In neuropile, mature asymmetric axodendritic and axospinous synapses predominant. However, as well as in cell culture, pinocytotic-like invagination, mixed synapses and synaptic vesicle-free contacts are present indicating continuation of active synaptogenesis. Moreover, many of the synapses are surrounded by glycogen-containing glial processes that is indicative of active plastic rearrangements directed to recovery of cellular structure and function which were disturbed by extirpation of nervous tissue. Thus, ultrastructural changes in cell cultures appear to occur according to general patterns of synaptic development *in vivo*, whereas in tissue culture, along with ongoing synaptogenesis, plastic processes having compensatory restorative character take place.

## **14. Раствормаживание как фактор консолидации долговременных модификаций**

Кудряшова И.В.<sup>1\*</sup>

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

\* iv\_kudryashova@mail.ru

Влияние тормозных входов на успешность консолидации при индукции LTP в ответ на высокочастотное раздражение коллатералей Шаффера (100 Гц, 1 с) исследовали с помощью метода измерения коэффициентов торможения, разработанного для условий экстраклеточной регистрации в поле СА1 переживающих срезов гиппокампа крыс. С этой целью использовали парную стимуляцию разной интенсивности с межстимульными интервалами 15 мс и 70 мс. Предполагалось, что фактором, определяющим специфику модификаций при коротких межстимульных интервалах, может быть генерируемый в ответ на первый стимул тормозный потенциал. В контрольных экспериментах было обнаружено, что эффект кратковременного подавления PPF15 относительно PPF70 усиливался при увеличении интенсивности раздражения. Это свойство было использовано для вычисления «коэффициентов торможения», величина которых достоверно снижалась на фоне бикикулина. Судя по изменениям «коэффициентов торможения» при исследовании динамики текущих модификаций в фазе поддержания LTP, в некоторых срезах сразу после тетанизации происходит снижение эффективности тормозных влияний. Показано, что свойства LTP различались в зависимости от типа модификаций коэффициентов торможения. Отсутствие реакции раствормаживания не препятствовало нормальной индукции, однако в течение часа амплитуда ответа восстанавливалась до исходного

уровня, причем депотенциация развивалась вне зависимости от дальнейших изменений коэффициента торможения и, в частности, их постепенного снижения в некоторых экспериментах. С другой стороны, ранняя реакция растормаживания способствовала более эффективному поддержанию ЛТР. Предполагается, что первичная реакция растормаживания является необходимым условием успешной консолидации.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований грант № 13-04-00500а.

## **Disinhibition is a factor regulating the consolidation of long-term plasticity.**

Kudryashova I.V.<sup>1\*</sup>

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

\* iv\_kudryashova@mail.ru

The contribution of inhibitory inputs into consolidation after CA1 LTP induced by high frequency stimulation of Schaffer collaterals (100 Hz, 1 s) in the rat hippocampal slices was estimated by the special method for extracellular recordings. To estimate the contribution of bisynaptic inhibition into LTP-mediated PPF modifications, paired-pulse stimulation was performed with two interpulse intervals (15 ms and 70 ms) and different stimulus intensities. We proposed that the factor underlying the specificity of PPF15 modifications may be related to inhibitory potential generated by first in pair stimulus. Preliminary experiments revealed that the suppression of PPF15 comparing to PPF70 was more prominent at higher stimulus intensities. Considering this feature we elaborated coefficients to measure GABAA inhibition under extracellular recording of field potentials in CA1 area of the rat hippocampal slices. Application of bicuculine significantly decreased their value near to zero. We used the coefficients to measure modifications of inhibitory transmission during LTP development. The changes of coefficient's value suggested that some slices displayed the decrease of inhibition immediately after high frequency stimulation. LTP properties were shown to be different depending on the changes of related to inhibition coefficients. High frequency stimulation induced sufficient potentiation even without early disinhibition, but population spike amplitudes restored to the control value in an hour. Such depotentiation developed irrespectively to the time course of further coefficient's changes, including their gradual decreased in some experiments. On the other hand, early disinhibition promoted the better LTP maintenance. We hypothesized that early posttetanic disinhibition is necessary to successful consolidation. This study was supported by Russian Basic Research Foundation, grant № 13-04-00500а.

## **15. Регуляция экспрессии глиальных генов при формировании долговременной потенции**

Лисачев П.Д.<sup>1\*</sup>, Пустыльняк В.О.<sup>2</sup>, Штарк М.Б.<sup>2</sup>

1. Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН, Новосибирск, Россия;

2. Институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, Россия;

\* lisachev@ngs.ru

Экспрессия генов играет важную роль в долговременной синаптической пластичности. Глиальные клетки оказывают существенное влияние на синаптическую передачу. Поэтому изучение экспрессии глиальных генов, связанной с нейропластичностью, необходимо для понимания ее механизмов. При формировании долговременной посттетанической потенции (ДВП) в поле СА1 гиппокампа крыс увеличивается связывание транскрипционного фактора p53 с промотором гена S100B, экспрессирующегося в глиальных клетках, что сопровождается ростом уровня мРНК и белка S100B. Одновременно происходит уменьшение количества белка p53. Для выяснения механизмов регуляции p53 и экспрессии S100B при формировании ДВП мы провели фармакологические эксперименты. Ингибирование деацетилазы Sirt1 или убиквитинлигазы Mdm2 – негативных регуляторов p53 – блокировало уменьшение его количества после тетанизации, что указывает на ключевую роль тандема Sirt1/Mdm2 в регуляции p53 при ДВП. Ингибиторы Sirt1 и

Mdm2 увеличивали базальный уровень мРНК S100B, однако тетанизация в их присутствии приводила к дальнейшему росту экспрессии S100B. Кроме того, ингибитор p53 пифитрин-β только частично ограничивал увеличение количества мРНК S100B после тетанизации. По-видимому, в индукцию экспрессии S100B при ДВП вовлечены, кроме p53, какие-то дополнительные факторы. Увеличение уровня мРНК S100B при ДВП существенно зависело от рецепторов NMDA-типа и Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимых протеинкиназ. MAPK p38 и RSK2, возможно, также вовлечены в этот процесс. В то же время MAP/ERK-киназы не участвуют в контроле гена S100B в данных условиях. Работа поддержана РАН (IV.35.1.5) и РФФИ (15-04-01753).

## **Regulation of glial gene expression during long term potentiation**

Lisachev P.D.<sup>1\*</sup>, Pustylnyak V.O.<sup>2</sup>, Shtark M.B.<sup>2</sup>

1. Design Technological Institute of Digital Techniques SB RAS, Novosibirsk, Russia;

2. Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, Russia;

\* lisachev@ngs.ru

Gene expression plays an important role in long term synaptic plasticity. Glial cells have an essential influence on synaptic transmission. Therefore, the study of glial gene expression associated with neuroplasticity is necessary for the understanding of its mechanisms. The formation of long term posttetanic potentiation (LTP) in the rat hippocampal CA1 area is accompanied by the increase in the binding of the transcription factor p53 with the promoter of the gene S100B, which is expressed in glial cells. This binding entails the increase in S100B mRNA and protein levels. Simultaneously with the increase in p53 DNA binding, p53 protein level decreases. To reveal mechanisms of regulation of p53 activity and S100B expression during LTP, we carried out pharmacological experiments. Inhibition of deacetylase Sirt1 or ubiquitinligase Mdm2 blocked the decrease in p53 amount after tetanization, which suggests a key role of Sirt1/Mdm2 tandem in the negative control over p53 during LTP. The activation of p53 by inhibitors of Sirt1 or Mdm2 partially simulated the effect of tetanization on S100B mRNA. However, tetanization in the presence of these inhibitors caused the further gain of S100B expression. Moreover, p53 inhibitor pifithrin-β only partially restrained tetanization-induced S100B expression. Therefore, p53 seems to be not a single factor inducing S100B expression during LTP. The increase in S100B mRNA level after tetanization essentially depended on NMDA receptors and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinases. In addition, MAPK p38 and RSK2, but not MAP/ERK kinases, might be involved in this process. This work was supported by RAS (IV.35.1.5) and RFBR (15-04-01753).

## **16. Участие P2 пуринорецепторов в Ca<sup>2+</sup> -зависимом механизме индукции длительного компонента депривационной потенциации популяционных ответов нейронов поля CA1 гиппокампа крыс**

Попов В.А.<sup>1\*</sup>

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

\* v-lad-i-mir@yandex.ru

Наше исследование механизмов депривационной потенциации (ДеП), развивающейся вследствие длительного прерывания редкой (0,05 Гц) тестовой стимуляции показало, что она состоит из двух компонентов: кратковременного (10 – 12 мин) Ca<sup>2+</sup>-независимого пресинаптического усиления ответов и длительной (более часа) Ca<sup>2+</sup>-зависимой потенциации, имеющей постсинаптический механизм развития. Также показано, что NMDA рецепторы в механизме индукции постсинаптического компонента ДеП участия не принимают. Это дало основание для предположения об участии в этом механизме рецепторов не глутаматного семейства. Представленные двумя семействами P2 пуринорецепторы имеют ряд функциональных свойств, коррелирующих с ДеП: ионотропные лиганд-активируемые P2X рецепторы являются основными постсинаптическими Ca<sup>2+</sup> каналами во время потенциала покоя мембраны, способны взаимодействовать с другими рецепторами и модулировать синаптическую пластичность; активация же метаболитных G-протеин-опосредуемых P2Y рецепторов вызывает каскад

внутриклеточных реакций, заканчивающихся выделением депонированного  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического хранилища. В свою очередь нами была показана важная роль как внеклеточного, так и внутриклеточного депонированного  $Ca^{2+}$  в механизме индукции длительного постсинаптического компонента ДеП.

В опытах на переживающих срезах гиппокампа крыс исследовали влияние антагониста P2 рецепторов, PPADS (20 мкМ) на развитие ДеП. В пирамидном слое поля CA1 регистрировали популяционные ответы (поп-спайки) на редкую (0,05 Гц) стимуляцию коллатералей Шаффера. Во время 60-минутного прерывания тестовой стимуляции введение в перфузионный раствор PPADS приводило к подавлению длительного  $Ca^{2+}$ -зависимого постсинаптического компонента ДеП, не оказывая заметного влияния на кратковременный  $Ca^{2+}$ -независимый пресинаптический компонент, что подтверждает гипотезу об участии P2 пуринорецепторов в механизме индукции длительной составляющей ДеП.

## **P2 purinoceptors participate in the $Ca^{2+}$ -dependent mechanism of the long-term component of the deprivational potentiation in rat hippocampal CA1 neurons**

Popov V.A.<sup>1\*</sup>

1. Institute of higher nervous activity and neurophysiology Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

\* v-lad-i-mir@yandex.ru

Our research of mechanism of the deprivational potentiation (DeP) that is induced during a long period of interruption of rare test stimulation (0.05 Hz) showed that it consists of two components:  $Ca^{2+}$ -independent presynaptic component which is manifested in initial short-term (10 – 12 min) peak of DeP and  $Ca^{2+}$ -dependent postsynaptic component responsible for development of a long-term (> 1 h) phase of DeP. It was shown, that NMDA receptors don't participate in induction of postsynaptic component of DeP. We suggested that not glutamate family receptors are involved in this mechanism. Two families of P2 purinoceptors have a number of functional properties, that correlate with DeP: ligand-gated ionotropic P2X receptors have a large calcium permeability at resting membrane potential, can interact with other receptors and modulate synaptic plasticity; stimulation of G- protein-coupled metabotropic P2Y receptors activates numerous signaling cascades that leads to the  $Ca^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum. In turn we demonstrated the important role both extracellular calcium and calcium from intracellular storage for the DeP induction.

In our experiments we tested the effect of selective P2 purinoceptor antagonist, PPADS (20  $\mu$ M) on induction of the DeP of population responses (pop-spikes) of CA1 pyramidal neurons after interruption of stimulation of the Schaffer collaterals in rat hippocampal slices in vitro. PPADS application during 60-min deprivation period suppressed induction of the long-term  $Ca^{2+}$ -dependent postsynaptic component of the DeP without any effect on the short-term  $Ca^{2+}$ -independent presynaptic component that confirms our hypothesis about the participation of P2 purinoceptors in the induction mechanism of the long-term DeP.

## **17. Эффекты модуляции серотонином формирования условного оборонительного рефлекса у виноградной улитки**

Богодвид Т.Х.<sup>1\*</sup>, Андрианов В.В.<sup>1</sup>, Дерябина И.Б.<sup>1</sup>, Головченко А.Н.<sup>1</sup>, Муранова Л.Н.<sup>1</sup>, Гайнутдинов Х.Л.<sup>1</sup>

1. Казанский федеральный университет, Казань, Россия;

\* tat-gain@mail.ru

Одним из широко распространенных и хорошо изученных медиаторов нервной системы является серотонин. За короткий период времени серотонин был идентифицирован как нейромедиатор и у моллюсков и у млекопитающих. К настоящему времени накопился большой экспериментальный материал, свидетельствующий о связи функционирования серотонинергической системы со способностью к обучению (в поведенческих экспериментах). Поэтому нами было проведено

исследование роли серотонина в механизмах обучения поведенческими и электрофизиологическими методами с применением нейротоксических аналогов серотонина 5,6-DHT и 5,7-DHT и предшественника синтеза серотонина 5-HTP. Найдено, что инъекция 5,6-DHT и 5,7-DHT нарушает выработку условного оборонительного рефлекса. Способность к обучению восстанавливается через 2 недели после применения нейротоксина. Ежедневная инъекция серотонина и 5-HTP перед сеансом обучения ускоряли выработку условного оборонительного рефлекса, а инъекция 5-HTP на фоне дефицита серотонина, созданного 5,7-DHT, возвращала способность животных к обучению. Обнаружено, что инъекции животным серотонина и нейротоксинов 5,6-DHT и 5,7-DHT вызывают снижение мембранного и порогового потенциалов премоторных интернейронов LPa3 и RPa3. Наблюдаемые снижения мембранного и порогового потенциалов можно объяснить действием серотонина на рецепторы, находящиеся как на мембране премоторных интернейронов, так и, возможно, на ряде промежуточных нейронов, которые имеют синаптический приток к интернейронам LPa3 и RPa3. Полученные результаты позволяют предположить, что начальные изменения электрических характеристик премоторных интернейронов при обучении являются следствием выброса серотонина во внеклеточную среду. Работа поддержана РФФИ (грант № 15-04-05487\_а).

### **Modulation by serotonin of defensive reflex conditioning**

Bogodvid T.Kh.<sup>1\*</sup>, Andrianov V.V.<sup>1</sup>, Deryabina I.B.<sup>1</sup>, Golovchenko A.N.<sup>1</sup>, Muranova L.N.<sup>1</sup>, Gainutdinov Kh.L.<sup>1</sup>

1. Kazan Federal University, Kazan, Russia;

\* tat-gain@mail.ru

One of the widespread and well-investigated transmitters of the nervous system is serotonin. Within a short period of time serotonin was identified as a neurotransmitter in both mollusks and mammals. To date a considerable experimental material pointing to the association between functioning of serotonergic system and the ability for learning (in behavioral experiments) has been accumulated. These findings have induced us to investigate the role of 5-HT in mechanisms of learning by the behaviour and electrophysiological methods using the “neurotoxic” analogues of serotonin 5.6-DHT and 5.7-DHT, precursor of serotonin syntheses 5-HTP. Injection of 5,6- or 5,7-DHT was found to disrupt the defensive reflex conditioning. The ability for learning recovered in two weeks after neurotoxin application. Daily injections of serotonin and 5-HTP before a training session accelerated the defensive reflex conditioning and daily injections of 5-HTP on the background of deficiency of serotonin created by 5,7-DHT, restored the snail’s ability for learning. Discovered that injections of neurotoxins 5,6- and 5,7-DHT as well as the serotonin caused a decrease of resting and threshold potentials of premotor interneurons LPa3 and RPa3. The observed decrease of membrane and threshold potentials can be explained by the action of serotonin on the receptors located on the membrane of premotor interneurons and possibly on the number of intermediate neurons, which have synaptic input to the interneurons LPa3 and RPa3. The received results suggest that the initial changes of the electrical characteristics of premotor interneurons during learning are the result of serotonin release to the extracellular medium. This work is supported by RFBR, grant nr. 12-04-00235.

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

## **18. Дифференцировка ГАМК-ергических нейронов в эктопических аллотрансплантатах эмбрионального неокортекса крысы**

Петрова Е.С.<sup>1\*</sup>

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

\* morphologija@yandex.ru

Целью работы явилось изучение ГАМК-ергических интернейронов в неокортексе крыс Вистар и в неокортикальных тканевых трансплантатах, развивающихся в поврежденном периферическом нерве взрослых животных. В настоящее время активно ведутся экспериментальные разработки клеточных технологий, предназначенных для стимуляции регенерации периферических нервных проводников. Имеются данные, что нейральные стволовые/прогениторные клетки, а также фрагменты эмбриональных закладок мозга крыс после введения в поврежденный нерв или кондуит, соединяющий сегменты перерезанного нерва, могут способствовать росту регенерирующих нервных волокон реципиента (обзоры: Walsh., Midha, 2009; Xiong et al., 2009; Петрова, 2012). Однако судьба пересаженных клеток, закономерности их дифференцировки и их медиаторная принадлежность изучены недостаточно. Фрагменты дорсолатеральной стенки переднего мозгового пузыря эмбрионов крыс 14-15 сут развития пересаживали субперинеурально в седалищный нерв взрослых крыс (n=8), который предварительно повреждали путем передавливания зажимом. ГАМК-ергические нейроны выявляли с помощью иммуногистохимической реакции на глутаматдекарбоксилазу (GAD67). В соматосенсорной и моторной коре головного мозга крыс (P 20) большинство интернейронов представляют собой GAD67+ клетки. Они расположены во всех слоях неокортекса, имеют различные размеры и форму. В нейротрансплантатах через 28 сут после операции были выявлены отдельные GAD67-содержащие нейроны с небольшим объемом цитоплазмы и короткими отростками. То есть, в условиях измененного микроокружения часть клеток-предшественников из переднего мозгового пузыря крысы сохраняют характерный для них фенотип и способность синтезировать свойственный им нейромедиатор. Однако нейроны трансплантатов не достигают степени зрелости интернейронов, формирующихся *in situ* в неокортексе крыс соответствующего срока развития.

## **The differentiation of GABA-ergic interneurons in the ectopic neocortical allotransplants of the rat**

Petrova E.S.<sup>1\*</sup>

1. FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia ;

\* morphologija@yandex.ru

GABA-ergic nerve cells in the rats Wistar rat neocortex and in neocortical grafts developing in damaged nerve were studied. At present, the experimental elaborations of cellular technologies to stimulate nerve regeneration are carried out actively. There is evidence that the neural stem/progenitor cells, as well as fragments of embryonic rat brain promote the growth of the recipient regenerating axons after transplantation into the nerve or a conduit (Walsh, Midha, 2009; Xiong et al., 2009; Petrova, 2012). However, the fate of the transplanted cells: their differentiation and their neurotransmitter nature are poorly known. In the present study, the fragments of the wall of the anterior cerebral vesicle of rat embryo (E 14-15) were transplanted into the crushed sciatic nerve of adult rats (n = 8). The interneurons were identified by the following immunohistochemical markers: glutamate decarboxylase (GAD67) for GABA-ergic nerve cells. It has been shown that the majority of interneurons in the motor and the somatosensory cortex of rats (P 20) are GAD67- immunoreactive (ir). They are located in all layers of the neocortex, have different sizes and long processes. At 28 d the individual GAD67-ir cells were detected

in the grafts. However, in contrast to the neurons developing in situ the transplanted interneurons did not reach differentiation of neurons. They had few cytoplasm and short processes. Thus, a part of progenitor cells retains their characteristic phenotype and the ability to synthesize the neurotransmitter in the changing microenvironment.

## **19. Нейрогенез в гиппокампе: неисчерпаемый источник регенерации**

Степаничев М.Ю.<sup>1\*</sup>

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

\* mikhail\_stepanichev@yahoo.com

В мозге взрослых млекопитающих нейрогенез протекает в течение всей жизни в двух основных областях: субвентрикулярной зоне боковых желудочков и субгранулярной зоне зубчатой фации. Открытие нейрогенеза породило надежду на возможное использование нейрогенного потенциала мозга для лечения ряда патологий ЦНС, в первую очередь нейродегенеративных заболеваний и инсульта. Однако первый восторг быстро остыл, поскольку стало понятно, что нейрональная дифференцировка вновь образованных клеток крайне ограничена в обеих нейрогенных зонах. Действительно, в мозге грызунов «новые» клетки дифференцируются главным образом в гранулярные нейроны обонятельных луковиц и зубчатой фации. Интересно, что в экспериментальных условиях повреждение мозга часто ведет к активации нейрогенеза в других его областях, таких как новая кора или стриатум. На сегодняшний день источники и судьба клеток, образовавшихся в результате такого «эктопического» нейрогенеза не ясны. Установлено, что одним из вероятных сценариев этого типа нейрогенеза является активация скрытой нейрогенной программы в астроцитах в результате связывания лигандов с рецептором Notch1. Несмотря на всю привлекательность этого нового источника нейронов с точки зрения репарации структур мозга, судьба их окончательно не выяснена. Будучи в высокой степени дифференцированы морфологически, они не экспрессируют типичных маркеров зрелых нейронов и быстро погибают из-за неподходящих условий нетипичной «нейрогенной» ниши. Вероятно, что более подробное исследование процессов, происходящих в нейрогенных нишах, позволит подойти к манипулированию их составом и использовать это для управления процессами регенерации. Исследование поддержано грантом РФФИ № 13-04-01019а

## **Neurogenesis in the hippocampus: Golconda of regeneration**

Stepanichev M.Yu.<sup>1\*</sup>

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

\* mikhail\_stepanichev@yahoo.com

In the brain of adult mammals, neurogenesis takes place in two principal areas such as the subventricular zone of the lateral ventricles and the subgranular zone of the dentate gyrus. Discovery of neurogenesis gave rise a hope on possible use of the neurogenic potency of the brain for treatment of some pathology of the CNS, primarily neurodegenerative diseases and stroke. However, first enthusiasm cooled quickly, since it has become clear that neuronal differentiation of newborn cells is extremely limited in both neurogenic zones. Indeed, in the rodent brain, "new" cells differentiate mainly in granular neurons of the olfactory bulbs and the dentate gyrus. Interestingly, under the experimental conditions, brain damage often activates neurogenesis in some other brain regions such as neocortex or striatum. Presently, sources and fate of the cells, formed in this "ectopic" neurogenesis, are not known. This type of neurogenesis probably involves activation of latent neurogenic program in astrocytes due to ligand binding to Notch1 receptor. In spite of very attractive idea of using of this source of neurons for reparation of brain structures, their final fate is not clear. These neurons develop highly differentiated morphology but do not express any markers of mature cells. They also rapidly die in the non-permissive condition of the unusual "neurogenic" niche. We suppose that more detailed studies on the processes in the neurogenic niches allow to manipulate with their composition and use this for managing regeneration. This study was supported by RFBR grant #13-04-01019a.

## 20. Нейрогенез в гиппокампе: эволюционный атавизм?

Аниол В.А.<sup>1\*</sup>

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

\* aniviktor@narod.ru

Феномен постнатального нейрогенеза в гиппокампе привлекает внимание исследователей на протяжении последних нескольких десятилетий. Были получены данные об участии новых нейронов гиппокампа, образовавшихся в ходе постнатального нейрогенеза, в реализации процессов обучения и памяти. Тем не менее, существует значительный объем данных, позволяющий усомниться в универсальности обнаруженных закономерностей, в частности, экспериментальные свидетельства улучшения обучения и памяти при угнетении нейрогенеза в гиппокампе, а также отсутствие постнатального нейрогенеза у некоторых видов млекопитающих либо высокая вариабельность этого показателя без видимой корреляции с когнитивными функциями.

Поддержано грантом РФНФ № 13-36-01277.

## Hippocampal neurogenesis: an evolutionary atavism?

Aniol V.A.<sup>1\*</sup>

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

\* aniviktor@narod.ru

The phenomenon of adult hippocampal neurogenesis was extensively studied during the last decades. Existing data indicate that new neurons born in the course of adult neurogenesis participate in the maintenance of learning and memory processes. However, there is an essential bulk of data compromising the universal significance of these observations. Thus, some authors report enhanced learning and memory functions after suppression of hippocampal neurogenesis in experiment. Also, in some mammalian species adult hippocampal neurogenesis is absent, or largely varies without any correlation to cognitive functions.

Supported by RFH grant no. 13-36-01277.

## 21. Нейротрансплантация для изучения морфо-функциональной пластичности мозга

Журавлева З.Н.<sup>1\*</sup>

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

\* Журавлева З.Н. Zhuravleva@iteb.ru

Трансплантация нервной ткани начала развиваться как инновационный подход для замещения погибших нейронов. Кроме применения для восстановительной медицины трансплантация стала успешным методом для изучения фундаментальных проблем, связанных с нейрональной и синаптической пластичностью. Именно в этом плане работы по нейротрансплантации были инициированы проф. О.С. Виноградовой и продолжаются в лаборатории до сих пор. Нейротрансплантация в иммунопривилегированные области организма позволяет создание разнообразных экспериментальных моделей для изучения структурно-функциональных преобразований как донорской эмбриональной ткани, так и зрелого мозга реципиента. При трансплантации в переднюю камеру глаза трансплантат развивается и функционирует в условиях полной изоляции от ЦНС, а иннервируется периферическими нервами радужки. При гомо- или гетеротопическом положении трансплантатов в мозге изменяются афферентные входы и клеточное микроокружение развивающихся нейронов. В разных экспериментах в качестве донорских структур мы использовали гиппокамп, зубчатую фасцию, септум, неокортекс. Было показано, что в условиях трансплантации нервные клетки могут формировать синаптические взаимодействия с несвойственными им нейрональными мишенями. Более того, в интраокулярных

трансплантатах врастающие из радужной оболочки нервы ПНС формируют синаптические контакты с нейронами ЦНС. При сравнении клеточной организации трансплантатов *in oculo* с соответствующими отделами мозга *in situ* обнаружено воспроизведение основной цитоархитектоники донорской структуры, но при этом выявлено нарушение дифференцировки тормозных ГАМКергических клеток. Показано также, что эпилептиформная активность нейронов сопровождается ослаблением синапсо-астроцитарных взаимоотношений. В то же время отростки астроцитов, направляя прорастающие аксоны, способствуют интеграции трансплантатов с мозгом. В процесс интеграции вовлекаются молекулы клеточной адгезии, трансммиттеры и ко-трансммиттеры трансплантированных нейронов.

## **Neurotransplantation as an instrument for investigation of morpho-functional brain plasticity**

Zhuravleva Z.N.<sup>1\*</sup>

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

\* Журавлева З.Н. Zhuravleva@iteb.ru

Transplantation of nervous tissue has been developing as an innovative technology for the replacement of degenerative neurons. Besides its application for restoration medicine, transplantation has become an effective instrument for investigation of fundamental problems associated with neuronal and synaptic plasticity. And it is the direction of which was initiated by Prof. Olga Vinogradova and which has been prolonged in our laboratory. Neurotransplantation in immune privileged areas of the organism allows the creation of different experimental models for the study of structural and functional changes of both donor fetal tissue and mature brain of recipient. When transplanted into the anterior eye chamber a graft develops in complete isolation from the CNS, it is innervated by peripheral nerves of iris. Homo- or heterotopic locations of transplant in the brain result in change of afferent inputs and cellular microenvironment of developing neurons. In our experiments, we used the hippocampus, the dentate gyrus, the septum and the neocortex as donor structures. It was shown that the grafted nerve cells can form synaptic interactions with unusual neuronal targets. Moreover, PNS nerves ingrown from iris establish synaptic contacts with CNS neurons in the intraocular grafts. Comparison of the cellular organization of the grafted tissue *in oculo* with relevant areas of the brain *in situ* showed reproduction of general cytoarchitectonics of the donor tissue. However, the normal differentiation of inhibitory GABAergic cells was disturbed. It was also shown that epileptiform activity of neurons is accompanied by a weakening of synapse-astrocytic interactions. At the same time, the astrocytic processes which guide growing axons into brain promoted the establishment of graft-brain interactions. It was found that the neurotransmitters, co-transmitters, and cell adhesion molecules of the grafted neurons are involved in the process of graft-brain synaptic integration.

## **22. Роль нейрогенеза в формировании эпилептиформной активности и участие p53 в его регуляции у крыс линии Крушинского-Молодкиной**

Наслузова Е.В.<sup>1</sup>, Глазова М.В.<sup>1</sup>, Черниговская Е.В.<sup>1\*</sup>

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

\* chern755@mail.ru

В настоящее время хорошо известно, что нейрогенез происходит на протяжении всей жизни. На основании анализа последних данных литературы возникает вопрос об участии нейрогенеза в формировании эпилептиформной активности. С другой стороны показано, что белок p53 вовлечен в процесс нейрогенеза. В связи с этим мы оценили уровень пролиферации методом выявления BrdU в гиппокампе у крыс линии Вистар, и крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) (наивных молодых, взрослых в норме и под воздействием судорожных припадков), а также изучили характер влияния ингибитора белка p53 pifithrin-alpha на уровень нейрогенеза. У взрослых крыс линии КМ в субгранулярной зоне зубчатой извилины повышено количество

BrdU-позитивных клеток по сравнению с линией Вистар. У молодых наивных крыс линии КМ число пролиферирующих клеток выше, чем у взрослых крыс линии КМ. После семи судорожных припадков количество BrdU-позитивных клеток у взрослых крыс значительно снижается, вероятно, в результате гибели этих клеток.

Однако при менее длительном аудиогенном воздействии (4 дня) количество BrdU-позитивных клеток в зубчатой извилине увеличивается. При введении pifithrin-alpha количество пролиферирующих клеток увеличивается еще более значительно, как в субгранулярной зоне зубчатой извилины, так и в СА1 и СА3 областях гиппокампа. Возможно, это связано с повышенной выживаемостью клеток и свидетельствует об их миграции из субгранулярной зоны в другие отделы гиппокампа. Выявление патологии в уровне нейрогенеза у наивных крыс линии КМ может свидетельствовать о том, что повышенный нейрогенез является причиной формирования эпилептиформной судорожной активности.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №13-04-01431

## **Role of neurogenesis in the expression of epileptiform activity and participation of p53 in neural proliferation in Krushinsky-Molodkina rats**

Nasluzova E.V.<sup>1</sup>, Glazova M.V.<sup>1</sup>, Chernigovskaya E.V.<sup>1\*</sup>

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

\* chern755@mail.ru

Today it is well known that neurogenesis, the process of generating new neurons, is continuing throughout adulthood. Recent finding arise a question whether neurogenesis participates in the seizure expression. On the other hand, it was demonstrated that p53 play a role in neurogenesis. Based on these data we evaluated proliferation level by the detection of BrdU positive cells in the hippocampus of control Wistar rats, naïve Krushinsky-Molodkina (KM) rats (young and adult), and seizure-experienced KM rats. Moreover, we studied a role of p53 inhibition with pifithrin-alfa on neurogenesis expression. Our data demonstrated increased number of BrdU positive cells in subgranular zone in the dentate girus of adult KM rats in comparison to Wistar. At the same time, young naïve KM rats demonstrated increased proliferation in comparison with adult KM rats. After 7 episodes of audiogenic seizure (AGS) the number of BrdU positive cells was significantly decreased that supposed inhibition of neurogenesis or increased cell death caused by epileptiform activity.

However, less number of AGS episodes (4 times) led to increasing BrdU positive cells in the dentate girus. Injection of pifithrin-alfa dramatically increased the number of proliferating cells not only in the dentate girus, but also in CA1 and CA3 hippocampal regions. Probably, inhibition of p53 enhanced cell survival and induced cell migration from the dentate girus to the other hippocampal zones. We supposed that observed abnormality in neurogenesis in KM rats could be a part of pathological changings that determine predisposition of KM rats to AGS.

This work was supported by RFBR №13-04-01431 from the Russian Foundation for Fundamental Research.

# Математическое моделирование когнитивных функций и ритмогенеза

## Mathematical modeling of cognitive functions and rhythmogenesis

### 23. «Нейролокатор», как модельное решение проблемы неинвазивного стирания памяти

Крюков (игумен Феофан) В.И.<sup>1\*</sup>

1. Свято-Данилов монастырь;

\* kryukov@msdm.ru

Монфилс с соавторами (2009), обнаружили, что если спустя 10-60 мин. после реактивации УР страха, применить угашение, то спустя месяц, согласно четырем видам тестирования, страх не возвращается. Такая процедура, по-видимому, надолго уменьшает память страха без использования фармакологических препаратов и обещает значительный терапевтический эффект уменьшения рецидивов в наркозависимых клинических популяциях. Однако, большой проблемой является то, что механизм, мозговые структуры и условия для подавления этого эффекта не ясны. В частности: 1) не ясно, почему исследования в разных лабораториях мира не смогли получить  $ret+ext$  эффекта, причем некоторые получили противоположный эффект; 2) не ясно, почему  $ret+ext$  эффект не наблюдается при нормальном угашении рефлекса; 3) совершенно неожиданно оказалось, что изменение порядка сессии реактивации и угашения уменьшило уровень страха ( $ext+ret$  эффект) наподобие  $ret+ext$  эффекта. Мы предположили, что эта проблема частично напоминает проблему следовых условных рефлексов, т.к. обе проблемы критически зависят от нейронного субстрата большой задержки (минуты и часы) между УС и БС в первом случае и между реактивацией и угашением во втором. Поэтому модель «Нейролокатор», которая решает первую проблему (Крюков, 2012), решает и вторую и таким образом отвечает на выше поставленные вопросы. В частности, мы нашли в аналитической форме, что взаимодействие отдельных граничных условий объясняет, почему некоторые исследователи не смогли получить  $ret+ext$  эффект. Интересно, что математическая операция свертки, которая используется в нашей модели следовых УР, помогает объяснить не только  $ret+ext$  эффект, но и  $ext+ret$  эффект как следствие коммутативности свертки.

### The “Neurolocator” as a model solution to the problem of non-invasive memory erasure

Kryukov (Hegumen Theophan) V.I.<sup>1\*</sup>

1. Свято-Данилов монастырь;

\* kryukov@msdm.ru

Monfisl et al (2009) found that administering fear–extinction trials in rats performed within a short interval (10 or 60 min but not 6h) following a retrieval cue showed no return fear (the  $ret+ext$  effect: no spontaneous recovery, renewal, reinstatement, and slower reacquisition). This procedure permanently attenuates the fear memory without the use of drugs. These results were partially replicated in rats, mice, and humans. This procedure has a great promise as a therapeutic intervention that significantly reduces relapse in drug dependent clinical populations. However, a big problem is that the mechanism, the brain circuits and conditions for this effect remain unclear. In particular: 1) it is unclear why many studies around the world have failed to obtain  $ret+ext$  effect, with some studies even reporting the opposite effect; 2) it is unclear why such an effect has not also been seen in normal extinction training; 3) it is quite surprising that reversing the order of the retrieval and extinction sessions reduced overall levels of fear similar to that of  $ret+ext$  effect.

We supposed that this problem is partially similar to the problem of trace conditioning because both problems are critically dependent on the same neuronal substrate for long delay (minutes and hours)

between CS and US in the first case and the retrieval and extinction in the second one. Therefore the “Neurolocator” model which solves the first problem (Kryukov, 2012) can also help us solve the second one and answer the above questions. In particular we discovered the interacting boundary conditions in analytical form which explain the failures to reproduce the original ret+ext effect. Surprisingly, the mathematical operation of convolution which was used in our trace conditioning model can explain not only ret+ext effect but also the very similar ext+ret effect due to commutativity of the convolution.

## **24. Автоволны синхронизации спайковой активности в модельной нейронной сети с релаксационной синаптической пластичностью**

Зендриков Д.К.<sup>1,2</sup>, Параскевов А.В.<sup>1\*</sup>

1. Национальный Исследовательский Центр "Курчатовский институт", Москва, Россия;
2. Московский Физико-Технический Институт (Государственный Университет), Долгопрудный, Россия;

\* avp.workbox@yandex.com

В планарных нейронных сетях, выращенных *in vitro* из первоначально диссоциированных нейронов коры или гиппокампа, наблюдается спонтанная повторяющаяся кратковременная (~100 мс) синхронизация спайковой активности в т.н. популяционные пачки (ПП) или сетевые спайки [1]. Существуют экспериментальные предпосылки [2] того, что ПП могут распространяться по нейронной сети как бегущие волны, расходящиеся из случайных центров.

Мы обобщили результаты работы [3], где ПП возникали в модельной нейронной сети, состоящей из Leaky Integrate-and-Fire (LIF) нейронов с биномиальным распределением межнейронных связей и кратковременной релаксационной синаптической пластичностью, на случай пространственно-зависимой топологии сети, когда вероятность образования односторонней связи между нейронами зависит от их взаимного расположения [4]. В частности, мы показали, что популяционная пачка, как правило, имеет сложную пространственную динамику с несколькими случайными источниками возникновения спайковой синхронизации, из которых она распространяется по плоской сети в виде бегущих волн, аналогично расходящимся круговым волнам на поверхности воды, возникающим в результате её локального возмущения. Такая пространственная динамика качественно согласуется с результатами [2].

Литература

1. D. Eytan and S. Marom. Dynamics and effective topology underlying synchronization in networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 26, 8465-8476 (2006)
2. E. Maeda, H.P. Robinson, A. Kawana. The mechanisms of generation and propagation of synchronized bursting in developing networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 15, 6834-6845 (1995)
3. M. Tsodyks, A. Uziel and H. Markram. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses. *J. Neurosci.* 20, RC50 (2000)
4. R.D. Traub and R. Miles. *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge University Press, 1991

## **Autowaves of spiking activity synchronization in a model neuronal network with relaxational synaptic plasticity**

Zendrikov D.K.<sup>1,2</sup>, Paraskevov A.V.<sup>1\*</sup>

1. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;
2. Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russia;

\* avp.workbox@yandex.com

There exists a short-term (~100 ms), repetitive, spontaneous synchronization of network spiking activity in planar neuronal networks grown *in vitro* from initially dissociated cortical or hippocampal neurons [1]. Such a phenomenon is called a population burst (PB) or network spike. It was indicated experimentally [2] that PBs might propagate in the neuronal network as traveling waves, diverging from some occasional centers.

We have generalized the results of Ref. [3], where the PBs occurred in a model neuronal network of leaky

integrate-and-fire (LIF) neurons with the binomial distribution of the connections between neurons and a short-term relaxational synaptic plasticity, to the case of a spatially-dependent network topology where the probability of a connection between neurons depends on the mutual arrangement of neurons [4]. In particular, we show that a typical PB has complex spatial dynamics with a few occasional local sources of spiking synchronization, from which it propagates in the planar network as traveling waves, analogous to the divergent circular waves on the surface of water resulting from its local perturbation. This spatial dynamics is in qualitative agreement with the results [2].

#### References

1. D. Eytan and S. Marom. Dynamics and effective topology underlying synchronization in networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 26, 8465-8476 (2006)
2. E. Maeda, H.P. Robinson, A. Kawana. The mechanisms of generation and propagation of synchronized bursting in developing networks of cortical neurons. *J. Neurosci.* 15, 6834-6845 (1995)
3. M. Tsodyks, A. Uziel and H. Markram. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses. *J. Neurosci.* 20, RC50 (2000)
4. R.D. Traub and R. Miles. *Neuronal Networks of the Hippocampus*. Cambridge University Press, 1991

## 25. Базовые принципы нейронной организации

Соловьева К.П.<sup>1,2</sup>, Щукин Т.Н.<sup>3</sup>, Ивашенко А.А.<sup>1</sup>, Дунин-Барковский В.Л.<sup>1,2\*</sup>

1. Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный Московской области;
2. НИИ системных исследований РАН, Москва;
3. Российская группа нейронет, Москва;

\* wldbar@gmail.com

В 2013 г. были начаты мегапроекты Human Brain Project (ЕС) и B.R.A.I.N. (USA). С 2015 г. в рамках Российской Национальной Технологической Инициативы разворачиваются координированные действия по нейротехнологиям - Нейронет. Таким образом начата синхронная международная “атака на мозг”. Скоро мы поймем, как мозг понимает мир. Среди путей к пониманию - выявление конкретных принципов работы мозга. В этом успешность теоретических работ Дэвида Марра по мозжечку (МЖ), коре больших полушарий и гиппокампа (1969-1971). Важно, что среди первых подтверждений теории архикортекса была синаптическая пластичность в гиппокампе, т.е. клеточное проявления условных рефлексов, тех явлений, которые И.П. Павлов считал основным механизмом психических функций. Теория МЖ (также подтвержденная в опытах) постулирует, что триада из клетки Пуркинье (КП), лианного волокна и параллельных волокон (200 000 на 1 КП) фактически составляет комплекс реализации условных рефлексов. Недавно оказалось, что мозжечок обеспечивает выполнение творческих функций [1], т.е. подтвердилась гипотеза о том, что мозжечок обеспечивают людям возможность “полёта мысли” [2]. Идеи И.П. Павлова связаны и с успехами Deep Learning (DL). Раньше казалось, что DL не имеет отношения к мозгу. Но выяснилось, что эффекты DL наблюдаются в нейронных сетях, обладающих Павловской пластичностью, связанной с успешностью поведения, без обратного распространения ошибок [3]. DL и его развитие (назовем его DL++) является мощным инструментом создания систем искусственного интеллекта и понимания механизмов мозга. Сейчас в мире дан старт освоению возможностей DL++. Российским исследователям нужно включиться в эту работу, учитывая, что первоосновы DL фактически заложены в России работами И.П. Павлова.

[1] Saggar M. et al. - *Sci. Rep.* 2015 May 28, Vol. 5, p. 10894.

[2] Дунин-Барковский В.Л. Теория мозжечка. - Лекции по нейроинформатике. М. МИФИ, 2010, сс. 14-48.

[3] Lillicrap T.P. et al.: arXiv:1411.0247v1 [q-bio.NC] 2 Nov 2014, 27p.

## Basic Principles of Neural Processing

Solovyeva K.P.<sup>1,2</sup>, Shchukin T.N.<sup>3</sup>, Ivashchenko A.A.<sup>1</sup>, Dunin-Barkowski W.L.<sup>1,2\*</sup>

1. Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprugny, Moscow Region;

2. SRI for System Analysis, RAS, Moscow;
  3. Russian Neuronet Group, Moscow;
- \* wldbar@gmail.com

In 2013, were launched mega-projects Human Brain Project (EC) and B.R.A.I.N. (USA). Since 2015, in the framework of the Russian National Technology Initiative were unfold coordinated actions on Neurotechnologies - NeuroNet. Thus began an international synchronized "attack on the brain". Soon we will understand how the brain understands the world. Among the ways to understanding - identifying the specific principles of the brain. This method provided success of David Marr's theory of cerebellum (CBL), neocortex and hippocampus (1969-1971). The theory was first verified with finding of synaptic plasticity in hippocampus, i.e. cellular basis of conditioned reflexes. Those phenomena I.P. Pavlov considered the main mechanism of mental functions. The theory of CBL (also experimentally proven) postulates that the triad of a Purkinje cell (PC), a climbing fiber and parallel fibers actually implements a conditioned reflexes unit. Recently, the role of the cerebellum in creative functions was revealed [1], confirming that CBL implements the function of "flight of thought", as proposed in [2]. Pavlov's ideas are also associated with Deep Learning (DL). Previously, it seemed that the DL is not related to the brain. But it turned out that the DL effects can be observed in the neural networks having Pavlovian plasticity, associated with successful behavior, without error back-propagation [3]. DL and development (called DL++) is a powerful tool for the artificial intelligence and for understanding the brain. Now as world efforts to explore DL++ power are launched, Russians researchers need to be involved in this work, bearing in mind that the fundamental principles of DL were in fact laid down in Russia by I.P. Pavlov.

[1] Saggar M. et al. - Sci. Rep. 2015 May 28, Vol. 5, p. 10894.

[2] Dunin-Barkowski W.L. Theory of Cerebellum. - Lectures on Neuroinformatics. M. MIFI, 2010, pp. 14-48 (in Russian).

[3] Lillicrap T.P. et al.: arXiv:1411.0247v1 [q-bio.NC] 2 Nov 2014, 27p.

## **26. Как септальные нейроны взаимодействуют между собой при генерации тета-ритма**

Мысин И.Е.<sup>1\*</sup>, Казанович Я.Б.<sup>2</sup>, Кичигина В.Ф.<sup>1</sup>

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

2. Институт математических проблем биологии РАН, Пущино, Россия;

\* imysin@mail.ru

В настоящее время наиболее экспериментально обоснованной является гипотеза, что тета-ритм проецируется в гиппокамп под действием синхронного ритмического сигнала со стороны медиальной септальной области (МСО). Этот сигнал создается проекционными ГАМКергическими нейронами МСО, которые представляют собой две субпопуляции, разряжающиеся в моменты, соответствующие максимумам и минимумам тета-волны в гиппокампе. В МСО также имеются холинергические, глутаматергические и непроекционные ГАМКергические нейроны. Эти популяции иннервируют проекционные ГАМКергические нейроны, а также друг друга, и принимают участие в формировании входного сигнала в гиппокамп. Целью данной работы было разработать и исследовать нейросетевую модель взаимодействия между известными нейронными популяциями МСО, которые обуславливают формирование септального тета-сигнала. Следуя имеющимся экспериментальным данным, модель удовлетворяет следующим критериям: (1) большинство нейронов являются быстро-разряжающимися; (2) в популяциях проекционных ГАМКергических нейронов присутствуют залповые пейсмекерные нейроны; (3) сдвиг фаз между залпами активности популяций проекционных ГАМКергических нейронов равен примерно 150-160 градусов; (4) силы двусторонних связей между двумя субпопуляциями проекционных ГАМКергических нейронов существенно различны. Показано, что основную пейсмекерную функцию в МСО может выполнять система из глутаматергических и непроекционных ГАМКергических нейронов. Нейроны этих популяций вводят в ритмический режим одну из популяций проекционных ГАМКергических нейронов. При этом обеспечивается требуемый в условии (3) сдвиг фаз. Также

показано, что сравнительно небольшие субпопуляции залповых нейронов в популяциях проекционных ГАМКергических клеток способны автономно поддерживать ритмический сигнал, идущий в гиппокамп.

## **How septal neurons interact with each other at theta rhythm generation**

Mysin I.E.<sup>1\*</sup>, Kazanovich Ya.B.<sup>2</sup>, Kichigina V.K.<sup>1</sup>

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

2. Institute of mathematical problem of RAS, Pushchino, Russia;

\* imysin@mail.ru

At present the hypothesis about the pacemaker role of the medial septal-diagonal band of Broca (MSDB) in the generation of the hippocampal theta rhythm is experimentally grounded and widely accepted. The key thesis of this hypothesis is that projection neurons of the MSDB send to the hippocampus their synchronous rhythmic signal. This signal is generated by the two subpopulations of projection GABAergic neurons which fire at the tops and troughs of the theta wave in the hippocampus. Also there are cholinergic, glutamatergic and non-projection GABAergic neurons in the MSDB. These neurons interact with each other and with projection GABAergic neurons and participate in the formation of the synchronous septal theta signal. The aim of our research is to work out and study a neural network model of the interaction between different neuronal populations in the MSDB during generation of the theta rhythm. The following criteria have been extracted from the experimental evidence to be implemented in the model: (1) the majority of the neurons in the model are fast-spiking; (2) there are pacemaker cluster neurons in the population of projection GABAergic neurons; (3) the phase shift between subpopulations of projection GABAergic neurons is about 150-160 grad.; (4) the weights of forward and backward connections between subpopulations of projection GABAergic neurons are essentially different. We show that the system of glutamatergic and non-projection GABAergic neurons can play the role of a theta pacemaker. The neurons of these populations project their rhythm to one of the subpopulations of projection GABAergic neurons/ As a result the activity with a phase shift (3) is formed. We also demonstrate that a relatively small assembly of cluster pacemaker neurons in the subpopulations of projection GABAergic neurons is able to autonomously support the rhythmic signal projected to the hippocampus.

## **27. Компьютерное моделирование колебаний нейронной активности в базальных ганглиях в нормальных условиях и при болезни Паркинсона**

Борисюк Р.М.<sup>1,2\*</sup>, Меррисон-Хорт Р.<sup>2</sup>, Юсиф Н.<sup>3</sup>

1. Институт Математических Проблем Биологии РАН, Пущино, Россия;

2. Университет Плимута, Плимут, Великобритания;

3. Империял Колледж, Лондон, Великобритания;

\* rborisyuk@plymouth.ac.uk

Компьютерная модель объясняет экспериментальный факт: в однородной сети тормозных нейронов Globus Pallidus (GP) в ответ на ритмический вход от Subthalamic Nucleus (STN) возникают группы нейронов, работающих в противофазе. Результаты моделирования помогают понять механизм возникновения таких групп нейронов с противофазной активностью. Такое поведение зависит от динамики активности тормозных GP нейронов и ритмической модуляции, поступающей от нейронов STN. На уровне моделирования нейронных популяций рассматривается модель микро-канала: возбуждающие нейроны STN и тормозные нейроны GP. Известно, что без самовозбуждения в STN невозможно получить колебания в модели микро-канала, хотя в эксперименте колебания наблюдаются. Показано, что взаимодействие между микро-каналами через тормозные связи ГП популяций позволяет получить колебания нейронной активности. Предлагается конструкция колебательного канала, включающего два микро-канала, работающих в противофазе. Модель выбора “движения” на основе колебательных каналов включает Центральный Осциллятор (ЦО) связанный с множеством колебательных каналов. Выбор

движения осуществляется посредством синхронизации ЦО с подгруппой каналов, соответствующих выбранному движению. Изменение собственной частоты ЦО приводит к частичной синхронизации с другой группой (другое “движение”). Излишняя синхронизация затрудняет выбор движения и ведет к болезни Паркинсона (БП).

Для выявления патологической активности и лечения БП успешно используется метод Deep Brain Stimulation (DBS). Имплантированный электрод передает импульсы высокой частоты и амплитуды в определенную область головного мозга. Изучается влияние DBS на паттерн колебательной активности нейронов STN. Модель показывает, что залповая активность нейронов STN соответствует активности, наблюдаемой в эксперименте. Анатомическая модель DBS, учитывающая специфику анатомии пациента, показывает соответствие с клиническими представлениями об активности нейронов вблизи стимулирующего электрода.

## **Computational modelling of oscillatory basal ganglia activity in normal and Parkinsonian condition**

Borisyuk R.<sup>1,2\*</sup>, Merrison-Hort R.<sup>2</sup>, Yousif N.<sup>3</sup>

1. Institute of Mathematical Problems in Biology of RAS, Pushchino, Russia;

2. Plymouth University, Plymouth, UK;

3. Imperial College London, London, UK;

\* rborisyuk@plymouth.ac.uk

We test the hypothesis that the inhibitory network of globus pallidus (GP) neurons allows two anti-phase groups of oscillatory neurons to appear in response to rhythmic excitatory input from the subthalamic nucleus (STN). Although the parameters of the neurons in GP population are homogeneous, our simulations reveal a mechanism by which the two oscillatory groups can appear. This behavior is the result of a self-organization process that depends on the GP neurons' inhibitory dynamics and rhythmic STN modulation.

The same experimental observation has been modelled on population level: A micro-channel consists of a pair of STN (excitatory) and GP (inhibitory) populations. It is known that without self-excitation in the STN, the micro-channel cannot generate oscillations. Using the bifurcation analysis of micro-channel model we show that the interactive micro-channels with inhibitory coupling via pallidal sub-populations demonstrate robust oscillatory behavior without STN self-excitation. This result is used to construct an “oscillatory channel” which includes two oscillating (in anti-phase) micro-channels of STN-GP populations with inhibitory GP-GP connectivity. We study a population-level action selection model based on segregated oscillatory channels, star-like connectivity with the Central Oscillator (CO) channel and partial synchronisation between CO and a subset of oscillatory channels

Deep Brain Stimulation (DBS) is a successful surgical therapy which involves the chronic stimulation of disorder-specific nuclei. The implanted electrode sends pulses of high frequency and amplitude to a specific part of the brain. We study the influence of DBS on oscillatory activity pattern of STN neurons. Our simulations show that the bursting STN cell exhibits behaviour observed in experimental and clinical studies. We show that in a patient-specific anatomical model, the region of affected tissue is consistent with clinical observations of the optimal DBS site.

## **28. Реобазы к единичному импульсу проводимости/тока для точечного нейрона в модели Ходжкина-Хаксли с первым и вторым типами возбудимости**

Параскевов А.В.<sup>1\*</sup>

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

\* avr.workbox@yandex.com

Показано, что по кривой реобазы, т.е. зависимости минимальной амплитуды иницирующего спайк импульса от его длительности, можно определить тип возбудимости нейрона (по Ходжкину [1]), если восходящая часть стимулирующего импульса достаточно плавная.

В частности, получены кривые реобазы для точечного нейрона в модели Ходжкина-Хаксли,

стимулируемого одиночным импульсом проводимости (или тока) в виде альфа-функции. Для нейронов первого типа ("интеграторов"), кривая реобазы - монотонно убывающая функция, близкая к гиперболе, а для нейронов второго типа ("резонаторов") кривая реобазы имеет локальный минимум. (Отметим, что такой минимум отсутствует, например, для прямоугольного стимулирующего импульса. В этом случае, определить тип возбудимости по кривой реобазы нельзя.) Это делает нейроны второго типа избирательно реагирующими на сравнительно слабые стимулы.

Теоретическое предсказание о взаимосвязи (а) реобазы нейрона к одиночному импульсу проводимости/тока и (b) типа возбудимости нейрона допускает непосредственную экспериментальную проверку методом dynamic/current clamp.

Ссылки

1. A.L. Hodgkin. The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon. J. Physiol. 107, 165–181 (1948)

## **The rheobase of a single impulse of conductance/current for the point-like Hodgkin-Huxley model neuron of the 1st and 2nd excitability types**

Paraskevov A.V.<sup>1\*</sup>

1. National Research Centre "Kurchatov Institute", Moscow, Russia;

\* avp.workbox@yandex.com

We show that the rheobase curve, i.e. the dependence of the minimal amplitude of spike-triggering stimulus on its duration, can determine the neuron's excitability type (in Hodgkin's classification [1]), if the rising part of the stimulating impulse is smooth enough.

In particular, for the point-like Hodgkin-Huxley model neuron stimulated by a single conductance (or current) impulse in the form of an alpha-function, the rheobase curves are obtained. For the neurons of the first type ("integrators"), the rheobase curve is a monotonically decreasing, hyperbola-like function, whereas for the neurons of the second type ("resonators") the rheobase curve has a local minimum. (Note that such a minimum is absent, e.g., for the rectangular stimulating impulse. In this case, it is impossible to distinguish the neuronal excitability type by the rheobase curves.) This makes neurons of the second type react selectively to a comparatively weak stimulus.

The theoretical prediction of the relationship between (a) the neuron's rheobase to a single impulse of conductance/current and (b) the neuronal excitability type allows direct experimental verification by dynamic/current clamp.

References

1. A.L. Hodgkin. The local electric changes associated with repetitive action in a non-medullated axon. J. Physiol. 107, 165–181 (1948)

## **29. Роль вычислительных операций в функциях мозга.**

Бондарь А.Т.<sup>1\*</sup>

1. Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия;

\* a\_bond@rambler.ru

Нейробиологические системы представляют собой замечательные аналоговые вычислительные устройства. Основываясь на медленных, стохастических и неоднородных элементах они демонстрируют непревзойдённые вычислительные свойства в системах зрения, слуха, моторного контроля и др. Представлены литературные и собственные данные о вычислительных свойствах как отдельного нейрона, так и нервных сетей и систем мозга. На уровне нейрона и отдельных нейронных сетей рассматриваются операции производимыми между различными входами в эти системы (gain modulation). Как правило, результатом этих взаимодействий является их мультипликация. На системном уровне рассматриваются операции производимыми нервной системой с ритмами, наблюдаемыми в электрической активности. Анализ нелинейных явлений при их взаимодействии демонстрирует их мультипликативный характер. Выдвигается гипотеза о

формировании линейки ритмов мозга на основе каскада операций с исходным низкочастотным ритмом (проторитмом). В качестве механизма рассматривается рекуррентная мультипликация процессов в системах с обратными связями. Нарушение этого процесса может приводить к формированию таких патологических явлений как эпилептиформная активность.

## **The role of computational operations in brain functions.**

Bondar A.T.<sup>1\*</sup>

1. Institute of Cell Biophysics of RAS, Pushchino, Russia;

\* a\_bond@rambler.ru

Examines the computational operation at the level of the neuron, as well as at the system level.

Proposed hypothesis for the formation of EEG rhythms on the basis of the operation of multiplication.

## **30. Современные методы анализа мозговой активности**

Алиев Р.Р.<sup>1\*</sup>

1. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия; Московский Физико-Технический Институт, Долгопрудный; ФНКЦ ФМБА, Москва.;

\* rubaliev@gmail.com

Обсуждаются особенности применения вейвлет и Фурье преобразований, физические ограничения, накладываемые на точность определения частот и временных интервалов при анализе спектров, приведены примеры анализа данных ЭЭГ, вызванных потенциалов, полевых потенциалов, приложение для анализа механизмов генерации гиппокампального тета ритма в норме и при эпилепсии. Кроме того, на примерах анализа мозговой активности в докладе будет продемонстрирована возможность, объяснены основы и подчеркнуты преимущества и сложности применения в нейрофизиологии других современных методов анализа данных: взаимной информации, потоков причинности Грэнджера.

Работа поддержана грантом РФФИ, проект № 13-04-00438.

## **Modern techniques to analyze brain activity**

Aliev R.R.<sup>1\*</sup>

1. Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of RAS, Pushchino, Russia; MIPT, Dolgoprudny, Russia; FNKC FMBA, Moscow, Russia;

\* rubaliev@gmail.com

Presentation discusses advantages and disadvantages of wavelet and Fourier transforms, physical limitations for spectra analysis occurring for simultaneous measurements in time- and in frequency domains. Examples of experimental data analysis for EEG records, evoked potentials, extracellular field potentials, applications to the study of hippocampal theta-rhythm emergence during normal and epileptical activity are provided. In addition, the advantages and problems in application of novel methods as mutual info analysis, Granger info flows and others are discussed.

Supported by RFBR project 13-04-00438.

## **31. Централизованная система обработки и хранения нейрофизиологических сигналов или как упорядочить многочисленные данные**

Мысин И.Е.<sup>1\*</sup>, Осипов А.А.<sup>2</sup>

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

2. Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия;

\* imysin@mail.ru

На сегодняшний день лаборатории, занимающиеся записью и обработкой электрофизиологических сигналы, стоят перед выбором покупки коммерческого программного обеспечения или написания собственного. Главный недостаток коммерческих программ - это цена. Самостоятельная реализация алгоритмов обработки зачастую более привлекательный вариант в силу своей гибкости. Однако большинство исследователей не являются экспертами в области программирования, поэтому им сложно создавать большие проекты, которыми могли бы пользоваться их коллеги.

С другой стороны существует проблема структурирования данных в ходе их обработки, поскольку одна запись порождает множество промежуточных и конечных результатов. На сегодняшний день нет инструментов упорядочивания данных в ходе обработки, несмотря на актуальность этой проблемы.

В нашей работе предпринята попытка создать открытое программное обеспечение для решения перечисленных проблем. В программном комплексе реализуется клиент-серверная архитектура. Приложение содержит ядро и набор модулей обработки. Ядро программы реализовано с помощью MVC (model-view-controller) идеологии проектирования и по сути является средой для модулей обработки, выполняя все вспомогательные функции диспетчеризации (авторизация пользователей, сохранение параметров и результатов обработки в базу данных, отображение уже обработанных данных и т.д.). Модули обработки представляют собой отдельные приложения, которые вызываются диспетчером со стороны клиента. В силу такой архитектуры новые модули могут легко добавляться в систему, что позволяет пользователям обмениваться своими алгоритмами и наработками. В ходе работы также определяются способы и форматы передачи данных между модулями в процессе обработки и хранения.

## **Central system of processing and saving neurophysiological signals or how to regulate numerous data**

Mysin I.E.<sup>1\*</sup>, Osypov A.A.<sup>2</sup>

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

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

\* imysin@mail.ru

Today laboratories engaged in recording and processing of electrophysiological signals have the choice of either buying commercial software or writing their own. The main disadvantage of commercial software is its price. In-house realization of algorithms is often a more attractive option because of its flexibility. However, most researchers are not experts in programming, so it is difficult to develop large projects which could be used by their colleagues.

On the other hand there is a problem of structuring data during its processing and storing as a single electrophysiological record generates a whole bunch of intermediate and final datasets. To date, there are no tools to organize data during processing, despite the actuality of this problem.

Here we attempt to create an open-source software to address these problems. The software package implements client-server architecture. The application contains a core kernel and a set of processing units. The program core is implemented by MVC (model-view-controller) design ideology and is essentially a working medium for processing modules, performing dispatcher functions (authorization of users, saving the parameters and results of the processing in the database, displaying the data already processed, etc.). The processing modules are separate applications, which are called from client side by the main core. Due to this architecture, new modules can be easily added to the system, allowing users to share their algorithms and best practices. Also defined are the data exchange formats between modules during processing and storage.

## **Патология гиппокампа и связанных с ним структур**

### **Pathology of the hippocampus and related structures**

#### **32. Активность каспазы-3 влияет на развитие гиппокампа у крыс, перенесших пренатальную гипоксию**

Васильев Д.С.<sup>1,2\*</sup>, Дубровская Н.М.<sup>1,2</sup>, Туманова Н.Л.<sup>1</sup>, Алексеева О.С.<sup>1</sup>, Журавин И.А.<sup>1,2</sup>

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

2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

\* dvasilyev@bk.ru

Настоящая работа посвящена анализу изменений активности каспазы-3, пластичности мозга и памяти у контрольных и перенесших пренатальный стресс (гипоксия на E14; 7%O<sub>2</sub>; 3ч) крыс. Обнаружено, что пренатальная гипоксия приводит к усиленной экспрессии активной формы каспазы-3 в гиппокампе и новой коре у 20-30 суточных крысят и к снижению уровню синаптоподина (белка необходимого для перестройки цитоскелета дендритных шипиков, для обеспечения LTP и памяти) у взрослых животных. Однако отсутствие изменений в количестве постсинаптического белка PSD95 и пресинаптического белка синаптофизина, свидетельствует о том, что в результате пренатальной гипоксии не происходит значительного изменения общего числа постсинаптических терминалей или общей синаптической активности. Снижение количества лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков в исследованных областях мозга взрослых крыс, перенесших пренатальную гипоксию, сопровождалось нарушением памяти. При исследовании эффекта *i.v.* введения AC-DEVD-CHO, ингибитора каспазы-3, крысам с нормальным развитием в возрасте 18-23 суток было обнаружено, что происходит усиление экспрессии каспазы-3, сопровождающееся деградацией постсинаптических белков и дефицитом памяти у взрослых животных. Однако инъекция ингибитора каспаз «гипоксическим» крысам приводит к снижению активности каспазы-3, восстановлению экспрессии постсинаптических белков и распределения лабильных шипиков, улучшению памяти. Полученные данные свидетельствуют о том, что активность каспазы-3 играет важную роль в развитии мозга в ранний постнатальный период, а изменение активности каспаз в этот период может влиять на нейрональную пластичность и когнитивные функции у взрослых особей.

Поддержано грантом РФФИ 13-04-00388

#### **The activity of caspase-3 is essential for development of hippocampus in rats exposed to prenatal hypoxic stress**

Vasilev D.S.<sup>1,2\*</sup>, Dubrovskaya N.M.<sup>1,2</sup>, Tumanova N.L.<sup>1</sup>, Alekseeva O.S.<sup>1</sup>, Zhuravin I.A.<sup>1,2</sup>

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

2. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St.Petersburg, Russia;

\* dvasilyev@bk.ru

The present work was designed to analyze the changes in caspase activity, brain plasticity and memory both in control rats and in rats subjected to prenatal stress (hypoxia on E14; 7%O<sub>2</sub>; 3h). We have found that prenatal hypoxia leads to overexpression of active form of caspase-3 in the hippocampus and neocortex of P20-30 pups; as well to the reduced level of synaptopodin protein (known to be essential for the rearrangement of spine cytoskeleton, LTP and memory) in adulthood. However, there were no changes in the amount of a postsynaptic protein PSD95, or of presynaptic protein synaptophysin, suggesting that prenatal hypoxia had no significant changes in the number of postsynaptic terminals or in the total synaptic activity. The decrease in the number of labile synaptopodin-positive dendritic spines in the studied areas of adult hypoxia-exposed rats was accompanied by disruption of memory. We have

analysed the effect of i.v. injection of caspase-3 inhibitor to normal pups on P18-23 and found that it resulted in an overproduction of this enzyme and was accompanied by degradation of postsynaptic proteins and memory deficit in adult rats. However, injections of this inhibitor to hypoxic rats led to the decrease in caspase-3 activity, restoration of postsynaptic proteins expression as well as of distribution of the labile spines and restoration of memory. The data obtained suggest involvement of caspase-3 in normal development of the postsynaptic terminals in the brain. Our data also suggests that alterations in caspase activity in early postnatal development of the brain might affect neuronal plasticity and cognitive functions in adulthood.

Supported by RFBR 13-04-00388

### **33. Введения липополисахарида в раннем возрасте приводят к изменению когнитивных функций и экспрессии генов субъединиц рецепторов глутамата в мозге крыс**

Вениаминова Е.А.<sup>2</sup>, Ротов А.Ю.<sup>1,3</sup>, Трофимов А.Н.<sup>1</sup>, Шварц А.П.<sup>1</sup>, Зубарева О.Е.<sup>1\*</sup>

1. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Институт экспериментальной медицины";
  2. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;
  3. Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, С.-Петербург, Россия;
- \* ZubarevaOE@mail.ru

Когнитивные нарушения у детей часто являются следствием инфекционных заболеваний, перенесенных в раннем возрасте. Одним из механизмов этих дисфункций могут быть изменения функциональной активности NMDA- и/или AMPA- глутаматных рецепторов, связанные с изменением их субъединичного состава.

Целью данной работы явилось изучение изменений исследовательского поведения, памяти и экспрессии генов отдельных субъединиц NMDA- и AMPA- глутаматных рецепторов в клетках структур мозга после ведения крысам на 14, 16 и 18 сутки жизни бактериального эндотоксина (ЛПС, 25 мкг/кг).

Показано, что через 4 часа после последнего введения ЛПС у опытных крыс увеличивается уровень тревожности (время груминга в тесте «Открытое поле»). При тестировании в возрасте 22-29 дней жизни выявляется подавление исследовательского поведения в «Открытом поле» и нарушение краткосрочной памяти в «Водном лабиринте Морриса». Изменения когнитивных функций сопровождаются снижением экспрессии генов субъединиц NR2A, NR2B, NR2D в дорзальном гиппокампе, NR2B в медиальной префронтальной коре, NR1 в базолатеральном ядре миндалины. Уменьшение относительного уровня мРНК GluR1 отмечено в медиальной префронтальной коре.

Изменения экспрессии генов отдельных субъединиц NMDA- и AMPA- глутаматных рецепторов в клетках мозга могут быть одним из механизмов ЛПС-индуцированного когнитивного дефицита.

### **Early Life Lipopolysaccharide Exposure Alters Cognitive Function and Glutamate Receptor Subunits mRNA Expression in the Rat Brain**

Veniaminova E.A.<sup>2</sup>, Rotov A.Yu.<sup>1,3</sup>, Trofimov A.N.<sup>1</sup>, Schwarz A.P.<sup>1</sup>, Zubareva O.E.<sup>1\*</sup>

1. Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine";
  2. Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of General Pathology and Pathophysiology", Moscow, Russia;
  3. Peter the Great St. Petersburg polytechnic university, St. Petersburg, Russia;
- \* ZubarevaOE@mail.ru

Children's cognitive impairments frequently arise as the result of infectious diseases in early-life period. Mechanisms of these disorders may involve changes in NMDA and/or AMPA receptors of glutamate functional activity, associated with changes in their subunit structure.

The aim of this work was to investigate changes in exploratory behavior, memory and expression of genes encoding NMDA and AMPA receptors subunits in cells of various structures of rat brain after bacterial lipopolysaccharide (LPS, 25 µg/kg) administration at P14, 16 and 18.

This study showed that the experimental rats' anxiety level (grooming time in the "Open field" test) increases after 4 hours since the last LPS administration. Testing on P22-29 revealed the suppression of exploratory behavior in the "Open field" test and the short-term memory impairment in the "Morris water maze" test. Changes in cognitive functions are accompanied with decreased level of gene expression for NR2A, NR2B, NR2D subunits in dorsal hippocampus, NR2B subunit in medial prefrontal cortex, NR1 subunit in basolateral nucleus of the amygdala. The diminution of GluR1 mRNA level was observed in medial prefrontal cortex.

Changes in expression of genes encoding NMDA and AMPA receptors subunits in brain cells may act as a mechanism of LPS-induced cognitive deficit.

### **34. Вентральный и дорсальный гиппокамп демонстрируют различную реакцию стресс-реализующих систем при провоспалительной индукции**

Фрейман С.В.<sup>1\*</sup>, Онуфриев М.В.<sup>1</sup>, Степаничев М.Ю.<sup>1</sup>, Яковлев А.А.<sup>1</sup>, Гуляева Н.В.<sup>1</sup>

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

\* ferratino@gmail.com

Селективная чувствительность гиппокампа к разным типам стресса может быть связана с неоднородным распределением стероидных рецепторов внутри этой структуры. Поскольку гиппокамп структурно и функционально неоднороден, можно было предположить, что провоспалительные эффекты стресса неодинаковы в дорсальном гиппокампе (ДГ), отвечающим главным образом за пространственное обучение, и в вентральном гиппокампе (ВГ), участвующем в формировании ощущения тревоги и страха. Цель работы - исследование влияния интероцептивного стресса, индуцированного введением бактериального липополисахарида (ЛПС), на показатели нейровоспаления в дорсальной и вентральной частях гиппокампа. Самцам крыс Вистар однократно внутрибрюшино вводили ЛПС в дозе 5 мг/кг, через 2-24 ч декапитировали, собирали кровь, выделяли структуры мозга, в которых определяли содержание кортикостерона; общую окислительную активность; экспрессию мРНК фактора некроза опухоли (ФНО-α) и интерлейкина-1β (ИЛ-1β). Группу животных через 24 ч после введения ЛПС обучали реакции условнорефлекторного замиранья и тестировали через 24 ч после обучения. Уровень кортикостерона в крови был повышен через 2 ч, но уже через 4 ч снижался до контрольного. Селективное накопление кортикостерона наблюдали в ВГ через 24 ч после инъекции; в ВГ также увеличивалась экспрессия ФНО-α. Изменения в ДГ происходили в меньшей степени и на более ранних этапах. Наиболее быстро на введение ЛПС реагировала фронтальная кора: через 2 ч после инъекции наблюдали увеличение окислительной активности и экспрессии ФНО-α, ИЛ-1β, через 4 ч – уровня кортикостерона. ВГ и ДГ по разному отвечают на провоспалительный стимул, и эти результаты согласуются с умеренным нарушением гиппокамп-зависимой контекстуальной памяти на фоне выраженного усиления эмоциональных проявлений в процессе обучения через 24 ч после введения ЛПС.

Поддержано грантом РФФИ N 13-04-00975

### **Ventral and dorsal hippocampus show different stress-response to a pro-inflammatory stimulus**

Freiman S.V.<sup>1\*</sup>, Onufriev M.V.<sup>1</sup>, Stepanichev M.Y.<sup>1</sup>, Yakovlev A.A.<sup>1</sup>, Gulyaeva N.V.<sup>1</sup>

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

\* ferratino@gmail.com

Hippocampus demonstrates selective sensitivity to various types of stress, most probably associated with heterogeneous distribution of steroid receptors in this structure. Since hippocampus is structurally and functionally heterogeneous, we have suggested that pro-inflammatory effects of stress should be different

in the dorsal (DH, responsible for spatial memory) and ventral hippocampus (VH, responsible for anxiety and fear). We have studied effects of interoceptive stress (administration of bacterial lipopolysaccharide, LPS) on indices of neuroinflammation in DH and VH. Male Wistar rats received a single ip injection of LPS (5 mg/kg) and were decapitated 2 - 24 h after the injection. Blood was collected, brain region were isolated, and the biological material was used to assess corticosterone, total oxidative activity, as well as tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) mRNA and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) mRNA expression. A separate group of rats was trained in a fear conditioning paradigm 24 h after LPS administration and tested 24 hours later. Corticosterone level in the blood was elevated 2 h after LPS injection, but reached control level at 4 h. A selective accumulation of corticosterone was observed in VH at 24 h, and VH demonstrated an increase in TNF- $\alpha$  expression. The changes in DH occurred earlier and were less expressed. The frontal cortex demonstrated most rapid response: increase in oxidative activity and TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  expression was observed 2 h after injection, while corticosterone level increased at 4 h. DH and VH showed different responses to the pro-inflammatory stimulus, and these results were consistent with moderate impairments of hippocampus-dependent contextual memory accompanied by expressed emotional reactions during the fear conditioning 24 h after LPS administration.

Supported by RFBR grant # 13-04-00975

### 35. Гиппокамп и шизофрения

Майоров В.И.<sup>1\*</sup>

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

\* vimaiorov@mail.ru

Гиперактивность и уменьшение объема гиппокампа являются характерными признаками начала шизофрении, которые воспроизводятся в опытах на животных в результате однократного и повторного введения кетамина – неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов глутамата [Schobel et al., 2013]. Гипофункция NMDA-рецепторов на тормозных (парвалбумин-экспрессирующих) и пирамидных нейронах вызывает соответственно растормаживание и нарушение синаптической пластичности в гиппокампе [Wiescholleck, Manahan-Vaughan, 2014; Moghaddam, Krystal, 2012]. Депрессия возбуждающих синаптических связей лежит в основе привыкания и гиппокамп-зависимых форм рабочей памяти типа “non-matching-to-sample/place”, например, обеспечивает неповторение заходов в один и тот же (прежде обследованный) рукав радиального лабиринта [Майоров, 1987; Duffy et al., 2008; Zeng et al., 2001; Sanderson, Bannerman, 2012; Nicholls et al., 2008; Etkin et al., 2006; Malleret et al., 2010]. Повышение активности гиппокампа в результате растормаживания и ослабления синаптической депрессии вызывает хаотическое (не связанное с важными стимулами) усиление активности дофаминергических нейронов среднего мозга [Perez, Lodge, 2014; Серков, Майоров, 2015], рассматриваемое как дофаминергическая основа «синдрома дезорганизации/спутанности побуждений» (“salience dysregulation syndrome”) [Kapur, 2003; van Os, 2009; Barkus et al., 2014; Winton-Brown et al., 2014]. Таким образом, в рамках данной гипотезы первопричина начала шизофрении лежит в ослаблении NMDA-зависимой депрессии синаптической передачи в гиппокампе. Это позволяет рассматривать компоненты биохимических цепей синтеза/распада коагонистов-модуляторов NMDA-рецепторов (например, D-serine) [Balu, Coyle, 2015] в качестве терапевтической мишени предупреждения развития шизофренического процесса в состоянии высокого риска [Fusar-Poli et al., 2013; Modinos, McGuire, 2015].

### The hippocampus in schizophrenia

Maiorov V.I.<sup>1\*</sup>

1. Lomonosov Moscow state university, Moscow, Russia;

\* vimaiorov@mail.ru

The hippocampus in schizophrenia is characterized by both hypermetabolism and reduced size. Acute ketamine reproduced a similar regional pattern of hypermetabolism, with concurrent atrophy (after

repeated exposure) [Schobel et al., 2013]. NMDA-receptor hypofunction on inhibitory parvalbumin-expressing interneurons and pyramidal neurons correspondingly evokes disinhibition and violation of synaptic plasticity in the hippocampus [Wiescholleck, Manahan-Vaughan, 2014; Moghaddam, Krystal, 2012]. Depression of excitatory synaptic efficiency underlies habituation and hippocampal-dependent forms of working memory, such as “non-matching-to-sample/place”, for example, the suppression of revisitations to the same (first surveyed) arm in radial maze [Maiorov, 1987; Duffy et al., 2008; Zeng et al., 2001; Sanderson, Bannerman, 2012; Nicholls et al., 2008; Etkin et al., 2006; Malleret et al., 2010]. Increased activity of the hippocampus resulting from disinhibition and weakening of synaptic depression leads to chaotic (not related to important incentives) increase of activity of dopaminergic neurons in the midbrain [Perez, Lodge, 2014; Serkov, Maiorov, 2015], considered as a dopaminergic basis for the “salience dysregulation syndrome” [Kapur, 2003; van Os, 2009; Barkus et al., 2014; Winton-Brown et al., 2014]. Thus, in the framework of this hypothesis is the root cause of onset of schizophrenia in reducing NMDA-dependent depression of synaptic transmission in the hippocampus. This allows to consider the components of synthesis / decay of the co-agonist-modulators of NMDA-receptors (e.g., D-serine) [Balu, Coyle, 2015] as a therapeutic target in preventing the development of schizophrenia from a state high-risk [Fusar-Poli et al., 2013; Modinos, McGuire, 2015].

### **36. Изменение регуляции глутаматергической медиации в гиппокампе мозга крыс после пренатальной гипоксии**

Калинина Д.С.<sup>1\*</sup>, Васильев Д.С.<sup>1,2</sup>, Дубровская Н.М.<sup>1,2</sup>, Туманова Н.Л.<sup>1</sup>, Алексеева О.С.<sup>1</sup>, Журавин И.А.<sup>1,2</sup>

1. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия;  
2. Государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

\* kalinina.dana@gmail.com

На модели пренатальной гипоксии (E14, 7% O<sub>2</sub>, 3 часа) нами было показано изменение баланса медиаторных систем в кортикальных отделах мозга, сопровождающееся снижением способности к запоминанию и повышением уровня тревожности у взрослых крыс. Сравнительный анализ содержания и распределения белков-переносчиков медиаторов выявил различия между взрослыми крысами с нормальным развитием (контроль) и перенесшими пренатальную гипоксию. В гиппокампе перенесших пренатальную гипоксию крыс наблюдалось повышение содержания переносчика глутамата (EAAT1), свидетельствующее об усилении экзоцитоза возбуждающего медиатора из глутаматергических терминалей stratum radiatum-moleculare и stratum oriens. Также в этих слоях гиппокампа было зафиксировано снижение количества лабильных синаптоподин-позитивных дендритных шипиков, обеспечивающих LTP в аксо-шипиковых возбуждающих синапсах. В различных областях коры, в том числе в теменной и энторинальной, отмечено снижение (относительно контроля) количества холинергических терминалей, иннервирующих пирамидные нейроны, и содержания в них белка-переносчика ацетилхолина (VAChT), а также повышение содержания белка-переносчика глутамата. Полученные данные свидетельствуют о снижении экзоцитоза медиатора ацетилхолина, осуществляющего модуляцию коры мозга крыс, перенесших гипоксию. Таким образом, результаты проведенного исследования могут указывать на изменения в регуляции возбуждающих аксо-шипиковых синапсов в гиппокампе и коре мозга при патологическом формировании нервной системы в эмбриогенезе. Поддержано, РФФИ 12-04-32281, 13-04-00388.

### **Changes in the regulation of glutamatergic mediation in hippocampus in rats after prenatal hypoxia**

Kalinina D.S.<sup>1\*</sup>, Vasilev D.S.<sup>1,2</sup>, Dubrovskaya N.M.<sup>1,2</sup>, Tumanova N.L.<sup>1</sup>, Alekseeva O.S.<sup>1</sup>, Zhuravin I.A.<sup>1,2</sup>

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

On the model of prenatal hypoxia (E14, 7% O<sub>2</sub>, 3 hours) we showed changes in neurotransmitter systems in the cortical regions of the brain, cognitive impairment and increased anxiety in adult rats. reduced ability to remember and an increased level of anxiety on the adult stage of ontogenesis. Comparative analysis of the content and distribution of the carrier proteins are mediators identified the following differences between adult rats with normal development (control) and exposed to prenatal hypoxia. In the hippocampus of rats undergoing prenatal hypoxia was observed increase in the content of glutamate transporter (EAAT1), indicates an increase of the glutamate exocytosis in exciting glutamatergic terminals forming axo-spine contacts in stratum radiatum-moleculare and stratum oriens. Also, in these layers of the hippocampus was recorded the decrease in the number of labile sinaptodin-positive dendritic spines, providing LTP in axon-spine excitatory synapses. In various areas of the neocortex, including the parietal and entorhinal, some decreased in the number of cholinergic terminals innervating pyramidal neurons and its content of protein acetylcholine transporter (VAChT) as well as the increase of glutamate transporter EAAT1 content, were shown. The data suggest a decrease in acetylcholine modulation of the cerebral cortex. The results may indicate some specific changes in the regulation of excitatory axo-spine synapses in the neocortex and hippocampus provoked by the failure of the nervous system formation during embryogenesis.

Supported by RFBR 13-04-00388

### **37. Изменения субъединичного состава ионотропных глутаматных рецепторов в коре и гиппокампе крыс при пилокарпиновой модели эпилепсии**

Малкин С.Л.<sup>1\*</sup>, Амахин Д.В.<sup>1</sup>, Зубарева О.Е.<sup>2</sup>, Вениаминова Е.А.<sup>2</sup>, Черниговская Е.В.<sup>1</sup>, Магазаник Л.Г.<sup>1</sup>, Ким К.Х.<sup>1</sup>, Зайцев А.В.<sup>1</sup>

1. ИЭФБ РАН;

2. ИЭМ РАМН;

\* adresatt@gmail.com

Литий-пилокарпиновая модель судорог широко применяется для изучения височной эпилепсии человека. Системное введение агониста мускариновых рецепторов пилокарпина грызунам индуцирует острый эпилептический статус (SE), за которым, после латентного периода длиной 7-14 дней, следует развитие приобретённой эпилепсии. В данной работе мы изучили изменения субъединичного состава AMPA рецепторов глутамата в коре и гиппокампе 3-х недельных крыс в течение латентного периода после индуцированного пилокарпином SE. Оценка проводилась на уровне экспрессии мРНК (ПЦР в реальном времени) и функционально с помощью электрофизиологических экспериментов на изолированных нейронах и срезах коры. Изменения экспрессии субъединиц AMPA рецепторов изучали в височной, медиальной префронтальной коре (мПФК) и гиппокампе. В гиппокампе было обнаружено снижение экспрессии GluA1 и GluA2 субъединиц. В мПФК экспрессия GluA1 субъединицы увеличивалась на 3 сутки после SE. Экспрессия субъединицы GluA2 в мПФК значительно снижалась уже через 3 часа после SE, и в дальнейшем не изменялась. Таким образом, на 3 сутки после SE в мПФК наблюдалось увеличение соотношения GluA1/GluA2. В этот же период выявлено снижение коэффициента выпрямления каинат-индуцированных токов на изолированных пирамидных клетках мПФК по сравнению с контролем, что указывает на увеличение доли кальций-проницаемых AMPA рецепторов, не содержащих GluA2 субъединицу (КП-AMPA). Синаптические ответы пирамидных клеток, полученные в срезах мПФК, в контроле не были подвержены влиянию блокатора КП-AMPA ИЭМ 1460, тогда как на 3 день после SE их амплитуда под действием ИЭМ 1460 уменьшалась на  $30 \pm 7\%$  ( $n=9$ ,  $p<0.01$ ). Данный эффект наблюдался и в первые сутки после SE, но в этом случае был вдвое слабее ( $16 \pm 5\%$ ,  $n=13$ ,  $p<0.01$ ). Таким образом, в течение латентного периода при пилокарпиновой модели эпилепсии происходит изменение субъединичного состава AMPA рецепторов в мПФК с появлением КП-AMPA.

## Changes in subunit composition of ionotropic glutamate receptors in cortex and hippocampus of rats in pilocarpine model of temporal lobe epilepsy

Malkin S.L.<sup>1\*</sup>, Amakhin D.V.<sup>1</sup>, Zubareva O.E.<sup>2</sup>, Veniaminova E.A.<sup>2</sup>, Chernigovskaya E.V.<sup>1</sup>, Magazanik L.G.<sup>1</sup>, Kim K.Kh.<sup>1</sup>, Zaitsev A.V.<sup>1</sup>

1. IEPHb RAS;

2. IEM RAMS;

\* adresatt@gmail.com

Lithium-pilocarpine seizure model is a widely used model of human temporal lobe epilepsy. Systemic administration of muscarinic receptor agonist pilocarpine in rodents induces acute status epilepticus (SE) followed by the development of acquired epilepsy after 7-14 days of latent period. In the present study we examined the changes of AMPA receptors subunit composition in cortex and hippocampus of 3 week old rats during latent period after pilocarpine-induced SE. Subunit expression was estimated on mRNA level using real-time PCR technique and functionally using electrophysiological recordings from isolated neurons and acute slices of cortex.

AMPA receptor subunits expression was examined in temporal, medial prefrontal cortex (mPFC) and hippocampus. Both GluA1 and GluA2 subunits expression was decreased in hippocampus. In mPFC GluA1 subunit expression was increased on the 3rd day after SE. GluA2 subunit expression level significantly decreased 3 hours after SE and did not change further on. Thus, on the 3rd day after SE GluA1/GluA2 ratio was increased in mPFC. In that period we also observed the decrease of rectification coefficient of kainate-induced current in isolated mPFC pyramidal cells suggesting the increased contribution of GluA2 lacking calcium-permeable AMPA receptors (CP-AMPA). Synaptic current responses of pyramidal cells in mPFC slices were not subject to the effect of CP-AMPA specific blocker IEM 1460 in control, whereas on the 3rd day after SE eEPSC amplitudes decreased by  $30 \pm 7\%$  ( $n=9$ ,  $p<0.01$ ) after IEM 1460 application. This effect was also present at 24 hours after SE, although with only half the magnitude ( $16 \pm 5\%$ ,  $n=13$ ,  $p<0.01$ ). Thus, the subunit composition of AMPA receptors changes during the latent period in pilocarpine model of epilepsy leading to the increased presence of CP-AMPA.

### 38. Коморбидность деменции и депрессии: гиппокамп как контрапункт

Гуляева Н.В.<sup>1,2\*</sup>

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

2. Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия;

\* nata\_gul@yahoo.com

Коморбидность деменции (Дм) и депрессии (Дп) по разным данным составляет 20-65%, причем коморбидность высока на ранних стадиях нейродегенеративного процесса, когда пациент еще способен оценивать свое состояние. Предполагают, что с Дм связаны депрессивные симптомы в пожилом возрасте, а Дп в раннем возрасте повышает риск развития Дм. У пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и Дм отмечены более выраженные симптомы Дп до установления диагноза, и эти симптомы прямо связаны с более выраженными нарушениями памяти. В любом случае, Дп является стрессорным фактором, ухудшающим состояние мозга. К общим механизмам Дм и Дп относятся сосудистые нарушения, высокие уровни глюкокортикоидов (стресс), повышенные уровни  $\beta$ -амилоидных депозитов, воспалительные процессы и гиперреактивность иммунных клеток, а также дефицит факторов роста/нейротрофинов. Все эти процессы приводят к атрофии гиппокампа, который оказывается контрапунктом коморбидности. Развивается концепция о том, что при Дп происходит ускоренное старение клеток мозга, в первую очередь нейронов гиппокампа. Обсуждается сходство молекулярных событий, регулирующих нейрональную пластичности при обучении и запоминании, и молекулярных эффектов антидепрессантов, в частности, потенциальные механизмы стимуляции BDNF селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI). Многие антидепрессанты оказывают положительный эффект на обучение и память, а

эффективные энхансеры памяти и антидементные препараты имеют антидепрессивные эффекты. Молекулярные механизмы и каскады, лежащие в основе формирования и реализации памяти, определяют также и настроение; эти механизмы чувствительны к стрессу и повреждениям мозга. Коморбидность Дм и Дп – не случайность, а неминуемое последствие сходных патогенетических механизмов. Тем не менее, неясно, является Дп продромом, следствием или фактором риска Дм, а также откладывает/предотвращает ли деменцию лечение Дп. Поддержано РФФИ, проект № 14-25-00136.

## **Comorbidity of depression and dementia: Hippocampus as a counterpoint**

Gulyaeva N.V.<sup>1,2\*</sup>

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

2. Moscow Research and Clinical Centre for Neuropsychiatry, Moscow, Russia ;

\* nata\_gul@yahoo.com

Comorbidity of depression and dementia is 20-65%, according to different data; it is high at early stages of neurodegenerative process when the patient is still able to evaluate his/her status. It is suggested that depressive symptoms in elderly people are related with dementia, while depression at early age increases the risk for dementia development. In patients with MCI and dementia symptoms of depression are more pronounced before the diagnosis, and these symptoms are directly related to more expressed memory deficits. In any case, depression is a stress factor deteriorating brain state. Mechanisms common for dementia and depression include vascular disturbances, high glucocorticoids (stress), increased  $\beta$ -amyloid deposits, inflammatory processes and hyperreactivity of immune cells, as well as deficits of growth factors / neurotrophins. All these processes result in hippocampal atrophy, making the hippocampus a counterpoint for the comorbidity of these diseases. A concept is being discussed that depression induces an accelerated aging of brain cells, specifically hippocampal neurons. The similarity of molecular events regulating neuronal plasticity related to learning and molecular effects of antidepressants is discussed, in particular, potential mechanisms of BDNF stimulation by antidepressants - SSRI. Many antidepressants positively influence learning and memory, while effective cognitive enhancers and antidementia drugs demonstrate antidepressant effects. Molecular mechanisms and cascades underlying learning and memory also define mood; this mechanisms being sensitive to stress and brain damage. The data available suggest that comorbidity of dementia and depression is not just a coincidence, but an expected consequence of similar pathogenetic mechanisms. However, it is not clear whether depression represents a prodrome, consequence or risk factor of depression, and whether depression treatment delays or even prevents dementia. Supported by Russian Science Foundation, grant # 14-25-00136.

## **39. Метод цифровой обработки изображений и количественного анализа морфологии клеток при исследовании нейровоспалительного статуса ткани**

Мартыанова Е.К.<sup>1,2\*</sup>, Тишкина А.О.<sup>2</sup>

1. Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Россия;

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

\* martyanova@phystech.edu

Активация микроглии – основной маркер нейровоспаления. Существующие методы анализа основываются лишь на подсчете числа клеток и измерении размера сомы. Так как в процессе активации микроглии можно выделить несколько стадий, начинающихся с незначительных изменений в ее отростках, то упомянутые способы не дают полной информации о нейровоспалительном статусе ткани, и следовательно необходимы дополнительные методы. При анализе активации микроглии в большинстве случаев используются бинаризованные изображения. Если анализ нацелен на исследование изменений формы клеток, то главная задача при преобразовании изображения состоит в наиболее точной передаче информации о морфологической структуре клеток. На микрофотографиях не всегда четко можно различить

отходящие от тела клеток отростки на общем фоне. Среди методов улучшения изображения, позволяющих сделать изображение четче, можно рассматривать пространственный фильтр повышения резкости и эквализацию гистограммы.

Для характеристики особенностей морфологических изменений клеток особый интерес представляет метод фрактального анализа. Метод позволяет характеризовать сложную структуру объектов одним параметром – фрактальной размерностью. Наиболее распространенным способом расчета этой величины является метод Колмогорова.

Перечисленные методы обработки изображений были применены к набору модельных микрофотографий различных полей гиппокампа иммуногистохимически окрашенных срезов мозга на маркер микроглии – один из белков комплекса гистосовместимости, Iba-1. На данных микрофотографиях было показано, что анализ позволяет достоверно различать активированную микроглию от неактивированной ( $p < 0,001$ , U тест Манна-Уитни).

Таким образом, измерение фрактальной размерности клеток микроглии после преобразования цифрового изображения с помощью соответствующих фильтров и эквализации позволяет с большей точностью определять воспалительный статус ткани, чем обычно применяемый подсчет числа клеток микроглии.

Поддержано грантом РФФИ 15-34-21047.

## **Digital image processing and quantitative analysis of microglia morphology in studying neuroinflammation**

Martyanova E.K.<sup>1,2\*</sup>, Tishkina A.O.<sup>2</sup>

1. Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russia;

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

\* martyanova@phystech.edu

Microglial activation is a major marker of neuroinflammation. However the broadly used analysis are based only on number of cells counting or area of cell soma measurement. Since microglia activation could be divided into several stages, which starts with subtle changes in processes, those methods of analysis are too rough for description of the tissue neuroinflammation status, and consequently additional methods are needed.

Binary images are commonly used for microglial activation analysis. The main objective of converting methods aimed to study cell shape is to save the majority of the information about the complexity of cell morphology. On microphotographs of immunohistochemically stained brain slices the microglia processes are not often clearly distinguished from the background. Among techniques of image enhancement there are spatial sharpening filters and histogram equalization.

For describing the tiny features of cell morphology fractal analysis is of the greatest interest. This technique allows characterizing the object complexity with the single factor – fractal dimension. The most common method to calculate this factor is Box-counting.

Mentioned above image processing techniques have been applied to a set of model microphotographs of different hippocampal subfields of immunohistochemically stained brain slices with antibodies to microglia marker (protein of MHC-II, Iba-1). In the result the use of those techniques allows to reveal statistically significant difference between microphotographs with activated and non-activated microglia ( $p < 0.001$ , Mann-Whitney U-test).

Thus, fractal dimension of microglial cells measured after performing appropriate filters and equalization on digital image makes it possible to differentiate stages of microglial activation and this method is more sensible than common used cell number counting.

Supported by the RFBR grant 15-34-21047.

## **40. Молекулярные механизмы формирования повышенной судорожной готовности и реализации судорожных припадков у крыс**

Коротков А.А.<sup>1\*</sup>, Глазова М.В.<sup>1</sup>, Зайцев А.В.<sup>1</sup>, Ким К.Х.<sup>1</sup>, Никитина Л.С.<sup>1</sup>, Черниговская Е.В.<sup>1</sup>

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной

Судорожная активность может возникать в результате нарушений экзоцитоза возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, а также изменений в работе внутриклеточных сигнальных систем. Наследственная предрасположенность к аудиогенным судорогам у крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) является удобной моделью для изучения процессов эпилептогенеза в гиппокампе.

Исследовано функциональное состояние глутамат- и ГАМК-ергических систем гиппокампа и оценена вовлеченность ERK1/2 киназ и белков экзоцитоза в процесс развития судорожной готовности наивных и эпилептизированных крыс линии КМ в сравнении с контрольными крысами линии Вистар.

Иммуногистохимическим методом и методом Вестерн-блот анализа у крыс линии КМ, испытывавших несколько судорожных припадков, показано повышение активности ERK1/2 киназ в зубчатой извилине, но снижение в CA3-CA1 областях гиппокампа, а также снижение содержания белка экзоцитоза SNAP-25. У наивных крыс линии КМ наблюдалась повышенная базальная активность ERK1/2 киназ и белка synapsin1, а также повышенное содержание SNAP-25. На клонико-тонической стадии судорожной активности эти значения возрастают еще сильнее. Кроме того, во время судорог и через неделю после нескольких судорожных припадков у крыс КМ выявлено увеличение числа клеток хилуса, содержащих vGLUT2 (vesicular glutamate transporter 2). Выявленные межлинейные нарушения в уровне экспрессии и активности ERK1/2 киназ и ряда исследованных белков у наивных и эпилептизированных крыс линий Крушинского-Молодкиной в сравнении с крысами линии Вистар могут лежать в основе первичного эпилептогенеза. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-00811.

## **Molecular mechanisms of seizure susceptibility and epileptogenesis in rats prone to audiogenic seizure**

Korotkov A.A.<sup>1\*</sup>, Glazova M.V.<sup>1</sup>, Zaitsev A.V.<sup>1</sup>, Kim K.H.<sup>1</sup>, Nikitina L.S.<sup>1</sup>, Chernigovskaya E.V.<sup>1</sup>  
1. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Ras;  
\* sufragil@gmail.com

Disturbance in exocytosis of excitatory and inhibitory neurotransmitters and altered intracellular signaling could be basis for epileptiform seizure activity. Krushinskiy-Molodkina (KM) rat strain is a genetical model of audiogenic seizures and provides the possibility to investigate epileptogenic processes in rodent hippocampus.

We investigated a functional activity of glutamatergic and GABAergic systems in the hippocampus of naïve and epileptic KM rats and estimated the role of the exocytic proteins and ERK1/2 kinases in the phenomenon of audiogenic seizure activity.

In seizure-experienced KM rats immunohistochemistry and Western blot analysis revealed increased activity level of ERK1/2 in the dentate gyrus, but decreased in the CA3-CA1 hippocampal regions, however the level of SNAP-25 in these rats was decreased. In naïve KM rat hippocampal formation in comparison to Wistar's we also observed enhanced basal activity levels of ERK1/2 and synapsin1, along with elevated expression of SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25 kDa). Expression and activity of all the studied proteins was dramatically upregulated at the stage of tonic-clonic seizures. Moreover we detected increasing of vGLUT2 (vesicular glutamate transporter 2) immunopositive cells in the hilus of KM rats during seizure activity and one week after seizure expression.

The alterations in proteins' expression and ERK1/2 activity revealed the inherited differences between naïve and epileptized KM rats in comparison to Wistar controls, which could be a background for initial epileptogenesis in the hippocampus. This work was supported by RFBR № 14-04-00811 from the Russian Foundation for Fundamental Research.

## **41. Нарушения долговременной синаптической пластичности в гиппокампе крыс при пилокарпиновой модели эпилепсии могут быть обусловлены изменением субъединичного состава NMDA рецепторов**

Ким К.Х.<sup>1\*</sup>, Крюков К.А.<sup>1,3</sup>, Зубарева О.Е.<sup>2</sup>, Магазаник Л.Г.<sup>1,3</sup>, Зайцев А.В.<sup>1</sup>

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

2. Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук РАМН, Санкт-Петербург, Россия;

3. Санкт-Петербургский государственный университет, Россия;

\* kirakim2000@gmail.com

Работа посвящена изучению функциональных изменений в нейронных сетях мозга крыс при литий-пилокарпиновой модели эпилепсии, которые выражаются в нарушении формирования долговременной синаптической пластичности (ДВСП) и зависимости этого процесса от субъединичного состава NMDA рецепторов.

Для исследования изменений в субъединичном составе использовали электрофизиологический метод отведения полевых внеклеточных потенциалов в срезе гиппокампа (зона CA1) и анализ экспрессии мРНК (ПЦР в реальном времени). Экспериментальной группе за двое суток до опыта вводили 127 мг/кг LiCl, за сутки - 1 мг/кг метилскополамина и 30 мг/кг пилокарпина внутривенно. Величину ДВСП оценивали через 30 минут после окончания стимуляционного протокола. В качестве селективного антагониста GluN2B-содержащих NMDA каналов использовали ифенпродил (3 мкМоль/л).

Формирование ДВСП после эпилептического статуса у крыс достоверно снижено в течении первой недели. В контрольной группе амплитуда ответов после стимуляционного протокола составляла  $155 \pm 7\%$  от базового уровня ( $n=13$ ). При добавлении ифенпродила ДВСП формировалась лишь на уровне  $115 \pm 5\%$  от базового ( $n=8$ ). В экспериментальной группе ДВСП была существенно слабее по сравнению с контролем и составляла ( $130 \pm 4\%$ ,  $n=12$ ,  $p < 0,01$ ). Добавление ифенпродила достоверно не меняло выработку ДВСП ( $123 \pm 11\%$ ,  $n=5$ ) и ДВСП не отличалась от результатов контрольной группы ( $p=0,5$ ). Оценка изменения относительного уровня экспрессии мРНК GluN2A, GluN2B, а также отношение экспрессии мРНК GluN2B/GluN2A у контрольных животных и перенесших эпилептический статус (зона вентрального гиппокампа) показала снижение уровня GluN2B ( $t=2.45$ ,  $p=0.03$ ).

Результаты свидетельствуют о том, что в норме GluN2B-содержащие NMDA рецепторы играют важную роль в формировании долговременной синаптической пластичности. После эпилептического статуса их экспрессия уменьшается, что возможно является причиной нарушения формирования механизма ДВСП.

Работа поддержана грантами РФФИ № 3-04-00244 и 15-04-02951

## **Long-term synaptic plasticity disturbances in the hippocampus of rats after pilocarpine-induced seizures may be caused by changes in NMDA receptor subunit composition**

Kim K.Kh.<sup>1\*</sup>, Kryukov K.A.<sup>1,3</sup>, Zubareva O.E.<sup>2</sup>, Magazanik L.G.<sup>1,3</sup>, Zaitsev A.V.<sup>1</sup>

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

2. Institute of Experimental Medicine FSBSI, Saint-Petersburg, Russian;

3. Saint Petersburg State University, Russia;

\* kirakim2000@gmail.com

In this study, we investigated the functional changes in neural networks in the brain of rats after pilocarpine-induced seizures. More specifically, we study the long-term synaptic plasticity (LTP) disturbances in the hippocampus and the role of the subunit composition of NMDA receptors in this process.

To investigate the changes in the subunit composition we used real time PCR, electrophysiological and

pharmacological methods. The seizures were induced in 3-week-old rats by injections of LiCl 127 mg/kg, i.p., and 24 h later methylscopolamine 1 mg/kg, i.p. and pilocarpine 30 mg/kg, i.p. Field EPSPs (fEPSPs) were evoked in CA1 of hippocampal slice. LTP was induced with theta-burst protocol. To evaluate the role of GluN2B-containing NMDA receptors their selective antagonist ifenprodil (3 mM) was used. During the first week after status epilepticus, we observed the significant reduction of hippocampal LTP. In the control group, the amplitude of response after the stimulus protocol was  $155 \pm 7\%$  of baseline ( $n = 13$ ), while in the experimental group LTP was smaller ( $130 \pm 4\%$ ,  $n = 12$ ,  $p < 0.01$ ). In the presence of ifenprodil, LTP was significantly reduced in control group ( $115 \pm 5\%$ ,  $n = 8$ ), while it was less affected in the experimental rats ( $123 \pm 11\%$ ,  $n = 5$ ). Assessment of mRNA expression of GluN2A, GluN2B, as well as the ratio of GluN2B/GluN2A in the hippocampus of control and experimental animals after status epilepticus showed reduction of GluN2B expression ( $t = 2.45$ ,  $p = 0.03$ ). These results indicate that GluN2B-containing NMDA receptors play an important role in the LTP formation; their decreased expression may reduce LTP in hippocampus. This work was supported by grants of RFBR 15-04-02951 and № 3-04-00244

## **42. Нарушения когнитивных функций в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии у крыс пубертатного возраста**

Калемениев С.В.<sup>1\*</sup>, Фролова Е.В.<sup>1</sup>, Лаврентьева В.В.<sup>1</sup>, Лукомская Н.Я.<sup>1</sup>, Ким К.Х.<sup>1</sup>, Зайцев А.В.<sup>1</sup>, Магазаник Л.Г.<sup>1</sup>

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

\* kalemeneff@yandex.ru

Работа посвящена изучению когнитивных нарушений у крыс при использовании литий-пилокарпиновой модели эпилепсии, имитирующей височную эпилепсию человека. Судороги вызывали у 6-недельных крыс по следующему протоколу: вводили 127 мг/кг LiCl, через сутки 1 мг/кг метилскополамина, а через полчаса 30 мг/кг пилокарпина. У всех крыс, включенных в выборку, наблюдались выраженные судороги. Когнитивные функции начинали изучать через неделю после введения пилокарпина, в продолжающийся латентный период. Выявлено, что животные из пилокарпиновой группы отличаются пониженной исследовательской активностью по сравнению с контрольными в тесте Открытое поле (ОП) и более медленным угасанием ориентировочно-исследовательского поведения при повторных применениях теста ОП. При использовании теста Водный лабиринт Морриса (ВЛМ) обнаружено, что эффект тренировки в течение дня у крыс пилокарпиновой группы проявляется слабее, что свидетельствует о преимущественном нарушении краткосрочной памяти. Таким образом, проведенное исследование выявило, что литий-пилокарпиновые судороги вызывают существенные изменения исследовательского поведения и пространственной памяти у крыс пубертатного возраста. Тесты ОП и ВЛМ могут быть использованы при поиске препаратов, призванных ослабить когнитивные нарушения при височной эпилепсии.

## **Disturbances of cognitive functions in the rat lithium-pilocarpine model of adolescent temporal lobe epilepsy**

Kalemenev S.V.<sup>1\*</sup>, Frolova E.V.<sup>1</sup>, Lavrentyeva V.V.<sup>1</sup>, Lukomskaya N.Y.<sup>1</sup>, Kim K.H.<sup>1</sup>, Zaitsev A.V.<sup>1</sup>, Magazanik L.G.<sup>1</sup>

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

\* kalemeneff@yandex.ru

The impairments of cognitive function (exploratory behavior and memory) were studied in the model of adolescent temporal lobe epilepsy. The seizures were induced in 6-week-old rats by injections of LiCl 127 mg/kg, i.p., and 24 h later methylscopolamine 1 mg/kg, i.p. and pilocarpine 30 mg/kg, i.p. The pilocarpine-treated rats showed the decreased exploratory activity in the "Open field" test and slower

reaction of extinction of exploratory behavior in the new environment as compared with control rats. The deficiency of short-term memory was revealed using the Morris water maze test. Thus, the pilocarpine-induced seizures impair the exploratory behavior and memory in adolescent rats. "Open field" and the Morris water maze tests might be used for evaluation of new drugs designed to decrease the cognitive impairment in temporal lobe epilepsy.

### **43. Особенности нейродегенеративных процессов в гиппокампе.**

Архипов В.И.<sup>1,3\*</sup>, Першина Е.В.<sup>1,3</sup>, Гордон Р.Я.<sup>2</sup>

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики, Пущино, Россия;
2. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки, Пущино, Россия;
3. Пущинский государственный естественно-научный Институт, Пущино, Россия.;

\* viarkhipov@rambler.ru

В работе на крысах Вистар изучали развитие нейродегенеративных процессов в гиппокампе после действия каината (0,2 мкг в дорсальный гиппокамп), или хлорида триметиллолова (7 мг/кг, подкожно). Эти вещества, обладая различными мишенями, повреждают клетки в отдельных полях гиппокампа и, в конечном итоге, приводят к их гибели. На основании полученных результатов и литературных данных определены характерные свойства гибели нейронов в гиппокампе: 1) дегенерация нейронов, индуцированная повреждением, носит прогрессирующий характер и продолжается несколько недель или месяцев; 2) тип клеточной гибели (апоптоз, некроз, промежуточные типы) наблюдаются в разные сроки после воздействия; 3) вне зависимости от характера инициирующего повреждения, нейродегенерация на разных этапах включает некоторые общие процессы, такие как окислительный стресс, эксайтотоксичность, нейровоспаление; 4) клеточные повреждения могут быть локализованы в отдельных полях гиппокампа, что характерно для начальных этапов нейродегенерации; 5) нейродегенеративный процесс, как правило, со временем распространяется, вызывая отсроченную гибель в других отделах гиппокампа; 6) в отличие от пирамидных нейронов, гранулярные клетки зубчатой фации могут быть восстановлены в результате нео-нейрогенеза, что существенно влияет на динамику гибели клеток в этой области; 7) устойчивость к нейродегенеративным явлениям различна в дорсальной и вентральной частях гиппокампа; 8) не исключительную, но важную роль в механизмах генерализации клеточной гибели играет судорожная активность; 9) прекращение развившейся нейродегенерации в гиппокампе возможно при воздействии на несколько клеточных мишеней, с учетом динамики развития.

Вызванные нейродегенеративным процессом функциональные нарушения гиппокампа, проявляются в поведенческих тестах в зависимости от локализации клеточной гибели и характеризуются как общими, так и специфическими закономерностями.

### **Features of neurodegenerative processes in the hippocampus.**

Arkhipov V.I.<sup>1,3\*</sup>, Pershina E.V.<sup>1,3</sup>, Gordon R.Ya.<sup>2</sup>

1. Institute of Theoretical and Experimental biophysics, RAS, Puschino, Russia;
2. Institute of Cell biophysics, RAS, Puschino, Russia;
3. Puschino State Institute of Natural Science; Puschino, Russia. ;

\* viarkhipov@rambler.ru

Neurodegenerative process in the hippocampus was studied in Wistar rats after exposure to kainate (0.2 ug in dorsal hippocampus) or trimethyltin chloride (7 mg / kg, s.c.). These substances, having a different targets, damage cells in selected fields of the hippocampus, and eventually lead to cell death. Characteristic properties of neuronal death in the hippocampus are defined on the basis of the results and data in the literature: 1) neuronal degeneration induced by a damage is progressive in nature and lasts for several weeks or months; 2) the type of cell death (apoptosis, necrosis, intermediate types) are observed at

different times after damaging impact; 3) neurodegeneration at different stages regardless of the nature of the initiating impact includes some common processes such as oxidative stress, excitotoxicity, neuroinflammation; 4) cellular damage can be localized in certain fields of the hippocampus, which is typical for the initial stages of neurodegeneration; 5) neurodegenerative process typically extends over time, causing a delayed cell death in other parts of the hippocampus; 6), in contrast to the pyramidal neurons, granule cells of dentate gyrus can be restored as a result neo-neurogenesis that significantly affects the dynamics of cell death in this area; 7) the resistance to neurodegenerative events is different in dorsal and ventral parts of the hippocampus; 8) seizure activity plays, though not exclusive, but an important role in the mechanisms of cell death generalization; 9) neurodegeneration in the hippocampus may be stopped if some cellular targets are used, taking into account the dynamics of neurodegeneration. Disturbances of hippocampal functions induced by the neurodegeneration are manifested in behavioral tests depending on the localization of cell death, and these disturbances are characterized by both general and specific features.

#### **44. Пикомолярные концентрации бета-амилоидного пептида (1-42) модулируют активность стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов в пирамидных нейронах гиппокампа**

Шаронова И.Н.<sup>1\*</sup>, Буканова Ю.В.<sup>1</sup>, Скребицкий В.Г.<sup>1</sup>

1. Научный центр неврологии, Москва, Россия;

\* sharonova.irina@gmail.com

Бета-амилоидный пептид (Аβ) играет ключевую роль в генезе болезни Альцгеймера в связи с его нейротоксическими свойствами, что приводит к ухудшению функции синапсов и памяти. Однако показано, что в низких, пикомолярных концентрациях Аβ улучшает синаптическую пластичность и процессы памяти (Puzzo et al., 2008, 2012), что позволяет предполагать физиологическую роль этого пептида. Ранее мы обнаружили, что фрагмент Аβ (25-35) в пикомолярных концентрациях (10 пМ – 100 нМ) дозо-зависимым и обратимым образом усиливает десенситизацию глицин-активируемого тока в нейронах гиппокампа крысы (Bukanova et al., 2014). В настоящей работе обнаружили, что фрагмент Аβ (1-42) в концентрации 10 пМ-100 нМ сходным образом усиливает десенситизацию глицин-активируемого тока в изолированных пирамидных нейронах гиппокампа, а также подавляет пиковую амплитуду при короткой (600 мс) коапликации с агонистом, причем эффект был сильнее выражен при низких концентрациях глицина. При активации глициновых рецепторов другими агонистами – таурином и β-аланином изменения кинетики и амплитуды токов под действием Аβ имели сходный характер. Введение Аβ в концентрации 100 пМ в проток приводило к более выраженному уменьшению пиковой амплитуды тока. Этот эффект развивался в течение несколько минут и был сильнее выражен при насыщающих концентрациях агониста и при активации глициновых рецепторов β-аланином. Полученные результаты позволяют предполагать, что Аβ взаимодействует с глициновыми рецепторами посредством трех разных механизмов – путем усиления десенситизации и быстрого ингибирования рецептора, а также оказывает медленно развивающееся подавление амплитуды тока, возможно, через какие-то внутриклеточные механизмы. Обнаруженные изменения активности глициновых рецепторов под действием Аβ могут приводить к ослаблению тонического торможения нейронов гиппокампа, связанного с активностью экстрасинаптических глициновых рецепторов. Поддержано грантом РФФИ 14-04-00391.

#### **Picomolar concentrations of amyloid β protein (1-42) modulate the function of strychnine-sensitive glycine receptors in hippocampal pyramidal neurons**

Sharonova I.N.<sup>1\*</sup>, Bukanova J.V.<sup>1</sup>, Skrebitsky V.G.<sup>1</sup>

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

\* sharonova.irina@gmail.com

Amyloid-β peptide (Aβ) is considered a key protein in the pathogenesis of Alzheimer's disease because

of its neurotoxicity, resulting in impaired synaptic function and memory. However, it was demonstrated that picomolar concentrations of A $\beta$  enhance synaptic plasticity and memory (Puzzo et al., 2008, 2012), suggesting that in the healthy brain, physiological A $\beta$  concentrations are necessary for normal synaptic plasticity and memory. Previously, we have found that A $\beta$  (25-35) in picomolar concentrations reversibly and in dose-dependent manner augmented the desensitization of glycine current in rat hippocampal neurons (Bukanova et al., 2014). In the present study, it was found that A $\beta$  (1-42) in concentrations of 10 pM - 100 nM similarly enhanced desensitization of the glycine-activated current in isolated pyramidal neurons and also suppressed its peak amplitude during short (600 ms) coapplication with agonist. The effect was most prominent at low glycine concentrations. When glycine receptors were activated by other receptor agonists – taurine and  $\beta$ -alanine, the changes of current kinetics and amplitudes induced by A $\beta$  had a similar character. When A $\beta$  (100 pM) was added to the bath solution, it caused, besides acceleration of desensitization, more pronounced reduction of peak current amplitude. This effect developed slowly, during a few minutes, was more prominent at saturating concentrations of agonists and when glycine receptors were activated by  $\beta$ -alanine. These results suggest that A $\beta$  interacts with glycine receptors through three different mechanisms – by enhancing receptor desensitization, by rapid inhibition of the receptor, and also by means of a slowly developing inhibition of the amplitude of the current, possibly through intracellular mechanisms. The observed changes in the activity of glycine receptors induced by A $\beta$  can lead to suppression of the tonic inhibition of hippocampal neurons mediated by extrasynaptic glycine receptors. Supported by RFBR 14-04-00391.

#### 45. Психо-нейроэндокринные эффекты гиппокампа

Никольская К.А.<sup>2\*</sup>, Серкова В.В.<sup>2</sup>, Кондашевская М.В.<sup>1</sup>

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

2. ФГБНУ «НИИ морфологии человека»;

\* nikolskaya.kira@yandex.ru

Сегодня фактически не существует такой функции, в которой не было бы показано участие гиппокампа (НПС). Зависимость гормонального паттерна от функционирования НПС, присутствие рецепторов в нем к пептидным гормонам дали основание рассматривать эту структуру как нейрогуморальный интегратор, Его роль состоит в преобразовании сигналов внутренней среды в адаптивные поведенческие программы, направленные на регуляцию внутреннего состояния (Devidson et al. 2010).

Проведенные исследования показали, что повреждение дорсального НПС у мышей линии F1 (DBA/2J и C57BL/6J) не нарушило способность запечатлеть информацию, обучаться пищедобывательному навыку и воспроизводить его после длительного послеоперационного периода (1,5 месяца). Основные дефекты были связаны с осуществлением аналитико-синтетической деятельности, психо-эмоциональными проявлениями и реализацией поведенческой эффективности. Исследование пептидных гормонов, определяющих энергетическое состояние организма, показало, что нейроэндокринная система не только чувствительна к метаболическим сигналам гомеостаза, но и специфическим образом отражает его в ряду напряженности сытость-голод-обучение. Повреждение НПС привело к серьезным изменениям гормональной картины и к перестройке структуры взаимодействия мультигормонального ансамбля. Однако сохранность вектора гормональных изменений в ряду напряженности сытость-голод-обучение указывает, что НПС, вероятнее всего, вовлечен в активирующую систему, которая определяет уровень гормонального фона, т.е. необходимый энергетический уровень чтобы осуществлять мотивационную активность.

Высказывается представление о том, что гиппокамп имеет отношение к процессам памяти опосредованно через модуляцию метаболических и нейрофизиологических отношений, которые создают условия для осуществления познавательной деятельности на этапе формирования решения и обеспечивают устойчивость функционирования памяти (внимания) на этапе его реализации.

## Psycho-neuroendocrinol effects of hippocampus

Nikolskaya K.A.<sup>2\*</sup>, Serkova V.V.<sup>2</sup>, Kondashevskaya M.V.<sup>1</sup>

1. Moscow State University, Moscow, Russia;

2. Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Human Morphology»;

\* nikolskaya.kira@yandex.ru

There is no such function today in which hippocampus (HPC) is not involved. Dependence of hormonal pattern on HPC and presence in it receptors to peptide hormones enable us to consider this structure as neurohumoral integrator. Its role is to transform signals of the internal environment into adaptive behavioral programs directed to regulate internal state (Devidson et al. 2010). Studies have shown that damage to the dorsal HPC in mice F1 (DBA / 2J and C57BL / 6J) have not impaired the ability to record information, form food-getting habit and to reproduce it after a long postoperative period (1.5 months). Main defects have been associated with realization of analytic-synthetic activity, with psycho-emotional manifestations and behavioral effectiveness. Study of peptide hormones which determine energy state of the body showed that neuroendocrine system is not only sensitive to signals of metabolic homeostasis, but also reflects it in a specific way in the line: satiety – hunger – learning. Damage to HPC has led to serious changes of hormonal pattern and to reorganization of the multihormonal ensemble. However, preservation of the vector of hormonal changes in the line “satiety-hunger-learning”, as in control, indicated that HPC is likely involved in activation of the system which determines the level of hormonal background, i.e. the necessary energetic level to carry out motivational activity.

We are suggesting that hippocampus is related to memory processes indirectly through modulation of metabolic and neurophysiologic relationships that create conditions for the exercise of cognitive activity on the stage of the learning and stability of memory functioning (attention) at the stage of its realization.

## 46. Разобшение корково-гиппокампальных взаимодействий может быть причиной нарушения обучения и памяти при ишемии мозга

Захарова Е.И.<sup>1\*</sup>, Сторожева З.И.<sup>2</sup>, Дудченко А.М.<sup>1</sup>

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;

\* zakharova-ei@yandex.ru

Изучение холинергической (ХЭ) организации когнитивных функций проводилось на ХЭ пресинапсах проекционных нейронов, из ядер переднего мозга, и интернейронов коры и гиппокампа, на субсинаптическом уровне с использованием техники фракционирования, которая позволяет разделять пресинапсы этих двух нейрональных фенотипов. Предварительно крысы подвергались перевязке сонных артерий или ложной операции (без перевязки) и через 6-7 суток проходили обучение в водном лабиринте Морриса, в пространственно-обстановочной или пространственно-ключевой моделях, ежедневно в течение 4-5 дней. Индикатором ХЭ пресинапсов служила активность их маркера, мембраносвязанной и водорастворимой холинацетилтрансферазы. Используя корреляционный анализ было выявлено, что ХЭ пресинапсы коры и гиппокампа как проекционных, так и интернейронов вовлечены в реализацию когнитивных функций на всех этапах обучения. Хроническая ишемия вызвала нарушение обучения и серьезную ХЭ реорганизацию функций. Одним из последствий ишемии была структурная специализация ХЭ звена в механизмах когнитивных функций. По ХЭ организации функции обучения и памяти у ишемизированных крыс оказались только корково-зависимыми в пространственно-ключевой модели обучения и, наоборот, только гиппокамп-зависимыми в пространственно-обстановочной модели. Выдвигается рабочая гипотеза, что такая структурная специализация, особенно в отношении холинергических подкорковых проекций, может отражать разобшение корково-гиппокампальных взаимодействий и быть одной из причин нарушения функций обучения и памяти.

## **Disconnection of cortical-hippocampal interactions can be the cause of learning and memory damage by brain ischemia**

Zakharova E.I.<sup>1\*</sup>, Storozheva Z.I.<sup>2</sup>, Dudchenko A.M.<sup>1</sup>

1. Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

2. Federal Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;

\* zakharova-ei@yandex.ru

The study of cholinergic (ChE) organization of cognitive functions was performed in the cortex and hippocampus on ChE presynapses of projection neurons from the forebrain nuclei and interneurons, on the subsynaptic level using fractionation technology which make it possible for to separate the presynapses of this two neuronal phenotypes. Previously, rats were exposed to ligation of carotid arteries or sham-operation (without ligation), and 6-7 days later the rats were trained in Morris water maze in spatial contextual or spatial cued models daily for 4-5 days. Indicator ChE presynapses was activity of their marker, membrane-bound and soluble choline acetyltransferase. Using correlation analysis, it was found that the projection neurons and interneurons ChE presynapses of the cortex and hippocampus were involved in the performance of operational and long-term memory at all stages of learning. Chronic ischemia provoked the damages of the cognitive functions and also a major ChE reorganization of these functions. A structural specialization of ChE links in mechanisms of the cognitive functions was one of the consequences of the ischemia. In the ischemic rats, ChE organization of the learning and memory was only cortical-dependent in the spatial cued model and, on the contrary, it was only hippocampus-dependent in the spatial contextual model. It puts forward a working hypothesis that such structural specialization, especially in relation to the ChE basal projections, can reflect the disconnection of the cortical-hippocampal interactions and thereby to be one of the causes of damage of learning and memory.

## **47. Роль глутаматергической системы при эпилепсии**

Зайцев А.В.<sup>1\*</sup>

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

\* aleksey\_zaitsev@mail.ru

Эпилепсия – гетерогенное заболевание, она может быть обусловлена генетической предрасположенностью (идиопатическая эпилепсия) или вызвана травмами мозга, инсультом, гипоксией, инфекциями, опухолями (вторичная эпилепсия). В основе патофизиологии эпилепсии лежит нарушение баланса между торможением и возбуждением. В экспериментальных моделях эпилепсии, а также при изучении эпилептического мозга человека описан целый ряд нарушений в работе глутамат- и ГАМКергической систем, однако в силу гетерогенности данного заболевания и использования различных моделей, литературные данные о конкретных изменениях в медиаторных системах противоречивы.

В нашей работе мы сконцентрировались на изучении роли глутаматергической системы при некоторых экспериментальных моделях эпилепсии (пилокарпиновой, пентилентетразоловой, электросудорожной и у крыс линии Крушинского-Молодкиной с предрасположенностью к аудиогенным судорогам). Обнаружено, что специфические блокаторы глутаматных рецепторов NMDA и AMPA типов по-разному воздействуют на судорожные состояния, а их эффективность зависит от типа судорог. Выявлено, что судорожные состояния при пилокарпиновой модели эпилепсии приводят к долговременным изменениям в субъединичном составе AMPA и NMDA рецепторов в коре и гиппокампе крыс, что было показано методом real-time ПЦР и подтверждено электрофизиологическими экспериментами на переживающих срезах и изолированных нейронах коры и гиппокампа. В частности, обнаружено, что в пирамидных клетках коры мозга крыс уже через сутки после судорожного состояния появляются кальций-проницаемые AMPA рецепторы, отсутствующие в норме. Изменения в составе NMDA рецепторов сопровождаются нарушениями в выработке долговременной синаптической пластичности в срезах гиппокампа. Выявленные закономерности патологических изменений в глутаматергической системе дают новые идеи для создания эффективных противоэпилептических препаратов.

## **Role of glutamatergic systems in epilepsy**

Zaitsev A.V.<sup>1\*</sup>

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

\* aleksey\_zaitsev@mail.ru

Epilepsy - is a heterogeneous disease, and it is caused by a genetic predisposition (idiopathic epilepsy), or by a brain injury, stroke, hypoxia, infections, tumors (secondary or symptomatic epilepsy). The pathophysiology of epilepsy is that seizures result from imbalance between inhibitory (GABAergic) and excitatory (glutamatergic) mediatory systems in various regions of the brain. Based on experimental studies of animal models of epilepsy, as well as the studies of human epileptic brain it was reported a number of disturbances in glutamatergic and GABAergic systems. However, the data about specific changes in neurotransmitter systems are contradictory due to the heterogeneity of the disease and the use of different experimental approaches. In our work, we used different animal models of epilepsy (pilocarpine- and pentylenetetrazole-induced seizures, MES-test and Krushinsky-Molodkina audiogenic seizure-susceptible rats) to investigate the role of glutamatergic system. We found that specific blockers of NMDA or AMPA glutamate receptors have different effects on convulsions and their efficacy depends on the type of seizure model.

Using real-time PCR and electrophysiological experiments on isolated neurons and slices of hippocampus and cortex we found that status epilepticus induced by systemic administration of pilocarpine leads to changes in the subunit composition of AMPA and NMDA receptors in the cortex and hippocampus of rats. In particular, we revealed that after status epilepticus pyramidal cells of the cerebral cortex begin to express calcium-permeable AMPA receptors which are normally absent. Changes in the NMDA receptor subunit composition are accompanied by disturbances in the long-term synaptic plasticity in hippocampal slices. These results provide new ideas for developing new effective antiepileptic drugs.

This work was supported by the grants of RFBR 13-04-00244, 14-04-00413 and 15-04-02951

# **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**

### **48. Блокатор щелевых контактов карбенексолона снижает тревожность у крыс после ишемии мозга**

Логонова Н.А.<sup>1\*</sup>, Панов Н.В.<sup>1</sup>, Косицын Н.С.<sup>1</sup>, Прокуратова А.А.<sup>1</sup>, Свинов М.М.<sup>1</sup>

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

\* nadinvnd@yandex.ru

Ишемический инсульт часто бывает причиной развивающейся тревожности и депрессии у пациентов (Broomfield et al., 2014), и снижение неврологических расстройств является важным аспектом в терапии подобных нарушений. В развитии патологии при ишемии огромную, но неоднозначную роль играют щелевые контакты. Использование карбенексолона – блокатора щелевых контактов – может при ряде условий оказывать протекторное и терапевтическое воздействие.

Цель нашей работы состояла в изучении влияния внутривенного введения карбенексолона на фоне развивающейся ишемии мозга у крыс на поведение в тесте «открытое поле» (ОП) и уровень тревожности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ).

У животных моделировали ишемический инсульт с помощью фотохимического тромбирования. Все крысы были поделены на две группы: экспериментальной группе через 1 час после окончания засветки внутривенно вводили блокатор щелевых контактов карбенексолона в дозе 1 мг/кг (n=13), а остальных животных использовали в качестве контроля (n=9). Всех животных тестировали в ОП накануне эксперимента, и повторно на 4-й день после операции, а на 6-й день после засветки крыс тестировали в ПКЛ. Каждое тестирование длилось по 5 минут. Полученные данные анализировали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых переменных.

Было получено, что на фоне карбенексолона в ОП во время повторного тестирования двигательная активность животных была увеличена по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). В ПКЛ длительность нахождения в светлом рукаве лабиринта, а также количество эпизодов свешивания из светлого рукава на фоне введения карбенексолона увеличивалась по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, было получено, что введение карбенексолона после ишемии мозга приводит к нормализации двигательной активности животных и снижению тревожности, вызванных инсультом.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-04-32121 мол\_а

### **Blocker of gap junctions carbenoxolone decreases an anxiety in rats after cerebral ischemia**

Loginova N.A.<sup>1\*</sup>, Panov N.V.<sup>1</sup>, Kositsyn N.S.<sup>1</sup>, Prokuratova A.A.<sup>1</sup>, Svinov M.M.<sup>1</sup>

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

\* nadinvnd@yandex.ru

Cerebral ischemia often causes developing anxiety and depression in patients (Broomfield et al., 2014), and decrease of neurological disorders is an important aspect in the therapy of such disturbances. The role of gap junctions in the development of pathology is huge, but ambiguous. Using of carbenoxolone (blocker of gap junctions) can have a therapeutic and protective effect in some cases.

The aim of our work was to investigate the influence of intravenous injection of carbenoxolone (CBX) during cerebral ischemia in rats on the behavior in “open field” test (OF) and anxiety level in the “elevated plus maze” test (EPM).

We produced ischemia in rats using photochemical thrombosis. All rats were divided on two groups: to experimental animals 1 hour after brightening we intravenously injected CBX in dose 1mg/kg (n=13), and other rats were used as control group (n=9). All rats were tested in OF before ischemia, on 4th day after ischemia, and in EPM on the 6th day after brightening. The duration of each test was 5 minutes. All data we analyzed using nonparametrical Mann-Whitney test for independent samples.

It was obtained that in OF test (4th day) after CBX injection locomotor activity was increased compared to control ( $p < 0,05$ ). Duration of staying in light arm of maze and the number of overhanging episodes from light arm were increased compared to control rats ( $p < 0,01$ ).

Thus, carbenoxolone injection after cerebral ischemia cause to normalization of locomotor activity and decrease of anxiety after stroke.

The reported study was supported by RFBR, research project No. 14-04-32121 mol\_a

#### **49. Влияние эндоканнобиноидной системы на эксайтотоксичность, вызванную каиновой кислотой**

Шубина Л.В.<sup>1\*</sup>, Кичигина В.Ф.<sup>1,2</sup>

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

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

\* shubina.lu@gmail.com

Глутаматергическая нейротоксичность может приводить к длительным повреждениям мозга и развитию эпилепсии. Агонист глутаматных рецепторов каиновая кислота (КК) является сильным нейротоксином и применяется для моделирования эпилепсии у животных. Было показано, что эндогенные каннабиноиды (ЭК) обладают антиконвульсантными свойствами *in vivo*. Модуляция ЭК-передачи посредством блокады процессов инактивации ЭК может стать альтернативным и более физиологичным путем воздействия на судорожную активность, по сравнению с прямой активацией каннабиноидных CB1 рецепторов агонистами. Для проверки этой гипотезы было исследовано влияние блокатора обратного захвата ЭК AM404, ингибитора фермента деградации ЭК анадамида URB597, а также антагониста CB1 рецепторов AM251 на эпилептический статус, вызванный КК, и последующий эпилептогенез у морских свинок. Для этого проводили одновременную регистрацию локальных полевых потенциалов в гиппокампе, энторинальной коре, медиальной септальной области и амигдале до (в течение 3-4 дней), во время (4-6ч) и после (3 месяца) введения КК.

В течение трех месяцев после введения КК наблюдалась сложная динамика изменений электрической активности исследуемых структур. В медиальной септальной области наблюдалось прогрессирующее снижение мощности локальных полевых потенциалов, тогда как в гиппокампе через месяц после введения КК мощность осцилляций существенно повышалась, возвращаясь в последующем к фоновым значениям. Кроме этого, через три месяца после введения КК изолированно либо совместно с AM251 в дорзальном гиппокампе была обнаружена деградация клеточных слоев и спрутинг мшистых волокон зубчатой фасции. Блокада инактивации ЭК снижала выраженность эпилептического статуса, препятствовала последующему эпилептогенезу и морфологическим нарушениям в дорзальном гиппокампе, что указывает на возможность использования активации ЭК системы в терапии эпилепсии и других нейродегенеративных заболеваний.

Работа поддержана РФФИ (№15-04-05463\_a, №14-44-03607 p\_центр\_a).

#### **Influence of the endocannabinoid system on the kainic acid-induced excitotoxicity**

Shubina L.<sup>1\*</sup>, Kitchigina V.F.<sup>1,2</sup>

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

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

Glutamatergic neurotoxicity may result in delayed damage of the brain and development of epilepsy. Glutamate receptor agonist kainic acid (KA) is a potent neurotoxin and it is exploited in the modeling of epilepsy in animals. Endocannabinoids (eCB) have been shown to possess anticonvulsant properties in vivo. Modulation of cannabinoid signaling through the inhibition of EC inactivation may be an alternative and more physiological way than direct activation with CB1 receptor agonists. To address this problem we investigated the effects of the eCB reuptake inhibitor AM404, inhibitor of the enzymatic degradation of eCB anandamide URB597 and CB1 receptor antagonist AM251 on the KA-induced status epilepticus in guinea pigs. Local field potentials were recorded simultaneously in the hippocampus, entorhinal cortex, medial septum and amygdala before (3-4 days), during (4-6 hours) and after (3 months) the injection of KA.

Within three months after the KA injection complex dynamic of changes in the electrical activity of the investigated brain structures was observed, while in the hippocampus the power of oscillations was significantly increased in one month after the KA administration. Moreover, in three months after the KA injection, along or with the AM251, cell loss and mossy fiber sprouting were detected in the dorsal hippocampus. Inhibition of eCB inactivation alleviated the severity of status epilepticus, prevented epileptogenesis and morphological alterations in the dorsal hippocampus, pointing out the potential possibility of the eCB system activation for treatment of epilepsy and other neurodegenerative diseases. Supported by the RFBR (№15-04-05463\_a, №14-44-03607 p\_центр\_a).

## **50. Исследование протекторного действия белка YB-1 на тау-токсичность в нейрональной культуре гиппокампа**

Татарникова О.Г.<sup>1,4\*</sup>, Поляков Д.Н.<sup>2</sup>, Вихлянцев И.М.<sup>3</sup>, Бобылев А.Г.<sup>3</sup>, Орлов М.А.<sup>1</sup>, Овчинников Л.П.<sup>2</sup>, Бобкова Н.В.<sup>1</sup>

1. Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия;
2. Институт белка РАН, Пущино, Россия;
3. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия;
4. Пущинский государственный естественно-научный институт, Пущино, Россия;

\* olga.psn@mail.ru

Болезнь Альцгеймера-нейродегенеративное заболевание, связанное с двумя маркерами–внеклеточными амилоидными бляшками и внутриклеточными агрегатами, содержащими гиперфосфорилированный Тау-белок (pТау). Для изучения взаимодействия бета-амиоида (A $\beta$ ), основного компонента бляшек, и Тау-белка, тестирования соединений, снижающих их токсическое действие, была создана клеточная модель, основанная на кокультивировании (КК) трансфицированных клеток линии 3T3-4R-Тау, экспрессирующих токсическую 4R форму белка Тау, с первичной нейрональной культурой гиппокампа новорожденных крысят (ПНК) [Кленева А., 2014]. Прединкубация 3T3-4R-Тау с фибриллярной формой A $\beta$ (1-42) и КК их с ПНК повышало число нежизнеспособных ПНК до 56,7% (в сравнении 37,3% мертвых клеток в ПНК при ее КК с 3T3-4R-Тау клетками, без инкубации с A $\beta$ ).

YB-1-эндогенный фактор, содержится в нейронах височной коры и гиппокампа и защищает клетки от образования конформационно измененных белков. Нами изучена способность белка YB-1 предотвращать инфекционность Тау-белка в условиях A $\beta$ -зависимой индукции процесса фибриллизации белка Тау. Для этого ПНК инкубировали с YB-1, а потом КК с 3T3-4R-Тау клетками. Под действием YB-1 уменьшается число мертвых клеток гиппокампа до 3,2% (сопоставимо со значениями гибели в контроле ПНК). При добавлении в культуральную среду конъюгата YB-1-НА-Тау, проведении гистоиммунохимического окрашивания клеток в ПНК с помощью конфокальной микроскопии показано проникновение YB-1 внутрь клеток и локализация диффузно преимущественно в цитозоле, но не в ядре нейрона.

Т.о., исследовано протекторное действие YB-1, резко снижающее токсическое действие белка Тау. Механизм действия пока неясен, но можно думать, что, проникая внутрь клеток ПНК, YB-1 препятствует развитию каскадного патологического процесса либо путем взаимодействия с

токсическими полимерными частицами Тау-белка, секретируемыми 3Т3-4R-Тау клетками, либо путем стабилизации нейрональных микротрубочек, замещая нефункциональный рТау.

## **Protective effect of YB-1 protein on tau-toxicity in hippocampal neuronal culture**

Tatarnikova O.G.<sup>1,4\*</sup>, Polyakov D.N.<sup>2</sup>, Vikhlyantsev I.M.<sup>3</sup>, Bobylev A.G.<sup>3</sup>, Orlov M.A.<sup>1</sup>, Ovchinnikov L.P.<sup>2</sup>, Bobkova N.V.<sup>1</sup>

1. Institute of cell biophysics of RAS, Pushchino, Russia;

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

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

4. Pushchino State Institute of Natural Sciences, Pushchino, Russia;

\* olga.psn@mail.ru

In order to study pathogenetic factors of Alzheimer's disease (aggregated  $\beta$ -amyloid and neurofibrillar tangles) and screening of compounds capable to reduce the mentioned toxic effect in vitro cellular model was created. In the model transfected 3T3-4R-Tau cells that express Tau-protein(4R-form) were co-cultivated (CC) with primary neuronal culture (PNC) derived from hippocampus of newborn rats. Preincubation of 3T3-4R-Tau cells in a cultural medium containing  $\beta$ -amyloid lead to increase in level of toxicity as seen from numerous non-viable cells of the hippocampal (hipp.) neurons(56,7% vs. 37.3% non-viable cells in case of CC the PNC with 3T3-4R-Tau cells without the preceding incubation in medium containing A $\beta$ ).

YB-1 is an endogenous factor found in neurons of the temporal cortex and hippocampus that prevents formation of conformationally altered proteins in cells. For prevention of hyperphosphorylated Tau-protein's(pTau) toxic effect the preincubation of hipp. cells with YB-1 was used. CC of the neuronal culture with 3T3-4R-Tau cells which undergone preincubation with  $\beta$ -amyloid was shown to increase hipp. neuronal cells' resistance to the toxic effects of Tau-protein as seen from reduced number of non-viable hipp. cells down to 3.2%. By adding conjugate YB-1-HA-Taq to the cultural medium with following immunochemistry and staining of hipp. cells in culture with using confocal microscopy, we were able to demonstrate ability of YB-1 to penetrate hipp. cells and accumulate predominantly in neuron's cytosol but not in the nucleus.

Thus, we demonstrated a protective effect of YB-1, sharply reducing the toxic effect of tau protein. The mechanism of action is unclear, but it is conceivable that, penetrating into the cells of the PNC, YB-1 prevents the development of a cascade of pathological process or by interaction with the polymer particles of toxic tau protein secreted by 3T3-4R Tau cells, or by stabilizing neuronal microtubules, replacing non-functional pTau.

## **51. Регуляция баланса возбуждающих и тормозных медиаторных систем гиппокампа амидом ламбертиановой кислоты**

Запара Т.А.<sup>1\*</sup>

1. Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН, Новосибирск, Россия;

\* zapara\_t@mail.ru

Регуляция баланса возбуждающих и тормозных медиаторных систем гиппокампа амидом ламбертиановой кислоты

Вечкапова С.О., Запара Т.А.\*, Ратушняк А.С.

Конструкторско-технологический институт вычислительной техники СО РАН, Новосибирск, Россия; \* Zapara\_t@mail.ru

Нарушение баланса между возбуждающими и тормозными медиаторными системами приводит к развитию ряда нейродегенеративных заболеваний. В гиппокампе 90% нейронов являются глутаматергическими. Остальные 10% представлены в основном ГАМКергическими нейронами. В зоне СА1 сосредоточено большое количество глутаматных рецепторов NMDA-типа. При перфузии срезов гиппокампа безмагниевым раствором снимается магниевый блок с ионного

канала NMDA-рецептора. В этих условиях NMDA-рецепторный комплекс переходит в режим тонической активности. Блокада хлорного канала ГАМК-рецепторов коразолом приводит к умеренной деполяризации мембраны нейрона и ослаблению магниевого блока NMDA-рецептора. Нарушения работы как NMDA-, так и ГАМК-рецепторов приводят к развитию эпилептиформной активности. В нашем исследовании на переживающих срезах гиппокампа было показано, что обработка срезов амидом ламбертиановой кислоты (АмЛК) значительно уменьшает амплитуду дополнительных популяционных спайков (п-спайков), регистрируемых после стимуляции коллатералей Шаффера в поле CA1, и приводит к их полному исчезновению. Инкубация срезов в нормальном растворе с АмЛК не препятствует развитию NMDA-зависимой синаптической потенциации. Превентивная обработка срезов АмЛК существенно замедляет появление дополнительных п-спайков после помещения срезов в эпилептогенную среду, либо полностью предотвращает их появление.

Таким образом, АмЛК (сырьём для которого является сибирский кедр) способствует нормализации активности нейронов гиппокампа как при гиперактивации глутаматергической системы, так и недостаточном ГАМК-ергическом торможении.

Работа выполнена при поддержке базового проекта фундаментальных исследований РАН № IV 35.1.5, ФНМ-2012-46.

## **Regulation of balance of excitatory and inhibitory neurotransmitters of hippocampus by lambertianic acid amide**

Zapara T.A.<sup>1\*</sup>

1. Design Technological Institute of Digital Techniques, SB RAS, Novosibirsk, Russia;

\* zapara\_t@mail.ru

Regulation of balance of excitatory and inhibitory neurotransmitters of hippocampus by lambertianic acid amide

Vechkapova S.O., Zapara T.A.\* , Ratushnyak A.S.

Design Technological Institute of Digital Techniques, SB RAS, Novosibirsk, Russia; \*Zapara\_t@mail.ru

An imbalance between excitatory and inhibitory mediator systems leads to the development of a number of neurodegenerative diseases. In the hippocampus 90% of the neurons are glutamatergic, and the remaining 10% are represented mainly by GABAergic neurons. The CA1 field has high population of NMDA-type glutamate receptors. NMDA-receptor ion channel activity is normally regulated by the magnesium block, which could be removed by perfusion of hippocampal slices with magnesium-free solution. Under these conditions the NMDA-receptor activity becomes tonic. The blockade of GABA<sub>A</sub>-receptor chloride channel by corazol (pentylenetetrazol) leads to a moderate neuron membrane depolarization and relieves NMDA-receptor of the magnesium block. Disruption of both NMDA- and GABA<sub>A</sub>-receptors evokes epileptiform activity. In our study it was shown that treatment of the epileptic hippocampal slices with lambertianic acid amide (AmLA) significantly reduces or nullifies the amplitude of the additional population spikes (p-spikes) recorded after stimulation of Schaffer collaterals. Incubation of the slices in normal solution with AmLA does not prevent the development of NMDA-dependent synaptic potentiation. Pretreatment of the slices with AmLA significantly delays or completely prevents the invocation of additional p-spikes in the epileptogenic conditions.

Thus, AmLA (produced from Siberian cedar) helps to normalize the activity of hippocampal neurons both in glutamatergic system hyperactivation and the lack of GABAergic inhibition.

The work was supported by the basic project of fundamental research of RAS IV 35.1.5 and the program of Presidium of RAS FSM-46.

## **52. Роль активных форм кислорода в инициации распространяющейся кортикальной депрессии.**

Мальков А.Е.<sup>1\*</sup>

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

\* malkovae@gmail.com

Избыточное накопление активных форм кислорода (АФК) в клетках вызывает окислительный стресс и приводит к нарушению гомеостатических механизмов. Мы обнаружили, что в переживающих резах гиппокампа, нарушение глюкозозависимой антиоксидантной системы запускает обширные негативные изменения функционирования клеток. Данный феномен был назван метаболическим коллапсом (МК). МК проявлялся как долговременное прекращение синаптической передачи, патологическое окисление НАД(Ф)Н и ФАДН<sub>2</sub>, одновременно с интенсивным поглощением кислорода, и обширной нейрональной деполяризацией. Возникновению МК предшествовало избыточное накопление АФК, однако нарушений ионного гомеостаза или энергетического обеспечения нейронов до инициации коллапса обнаружено не было. Аппликация эффективного антиоксиданта Темпола предотвращала возникновение МК. Физиологические проявления обнаруженного нами феномена МК сходны с последствиями кортикальной распространяющейся депрессии (волны нейрональной деполяризации возникающей при мигрени, травмах мозга, инсульте), механизмы возникновения которой изучены слабо. Мы предполагаем, что избыточная аккумуляция АФК также может являться пусковым механизмом для распространяющейся кортикальной депрессии (РКД). В наших экспериментах Темпол оказался эффективен в предотвращении РКД *in vivo*, что указывает окислительный стресс как ключевой механизм в инициации РКД.

### **Reactive oxygen species as a potential trigger of cortical spreading depression.**

Malkov A.E.<sup>1\*</sup>

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

\* malkovae@gmail.com

Excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS) underlies oxidative damage. We find that in hippocampal slices, decreased activity of glucose-based antioxidant system induces a massive, abrupt, and detrimental change in cellular functions. We call this phenomenon metabolic collapse (MC). This collapse manifested in long-lasting silencing of synaptic transmission, abnormal oxidation of NAD(P)H and FADH<sub>2</sub> associated with immense oxygen consumption, and massive neuronal depolarization. MC occurred without any preceding deficiency in neuronal energy supply or disturbances of ionic homeostasis and spread throughout the hippocampus. It was associated with a preceding accumulation of ROS and was largely prevented by application of an efficient antioxidant Tempol. The consequences of MC resemble cortical spreading depression (CSD), a wave of neuronal depolarization that occurs in migraine, brain trauma, and stroke, the cellular initiation mechanisms of which are poorly understood. We suggest that ROS accumulation might also be the primary trigger of CSD. Indeed, we found that Tempol strongly reduced occurrence of CSD *in vivo*, suggesting that ROS accumulation may be a key mechanism of CSD initiation.

### **53. Эндоканнабиноид n-арахидоноилдофамин предотвращает вызванное глутаматом нарушение кальциевого гомеостаза в нейронах гиппокампа *in vitro***

Колбаев С.Н.<sup>1\*</sup>, Симонова В.В.<sup>1</sup>, Бобров М.Ю.<sup>1</sup>, Хаспеков Л.Г.<sup>1</sup>

1. ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия;

\* Хаспеков Л.Г. khaspekleon@mail.ru

Среди многочисленных форм церебральной патологии, вызывающих эпилептогенез, ведущее место занимает ишемический инсульт. Одним из явных признаков зарождающегося эпилептогенеза является неспособность нейронов поддерживать базальный уровень внутриклеточной концентрации ионов кальция ( $[Ca^{2+}]_i$ ). Дальнейшее развитие патологии ведет к массовой гибели нейронов и утрате важнейших функций головного мозга. Распространенность и фатальность ишемического инсульта обуславливает актуальность поиска веществ, способных минимизировать пагубность его последствий. Ранее было показано, что некоторые природные и

синтетические агонисты каннабиноидных рецепторов способны регулировать возбудимость нервной ткани и оказывать нейропротекторное действие в экспериментальных моделях ишемии. В данной работе с использованием «глутаматной модели» ишемии исследована способность эндогенного агониста каннабиноидных рецепторов первого типа (CB1), N-арахидоноилдофамина (N-АДА), влиять на нарушения кальциевого гомеостаза нейронов в 17-21-дневной культуре клеток гиппокампа новорожденных мышей. Воздействие на гомеостаз оценивалось спустя 24 часа по изменению скорости релаксации к исходно низким значениям  $[Ca^{2+}]_i$  после процедуры загрузки (50  $\mu$ M глутамата в течение 2 минут). Показано, что контролируемое воздействие глутамата (20 мин, 20  $\mu$ M) в течение последующих суток ведет к стойкому замедлению кинетики релаксации  $[Ca^{2+}]_i$  по сравнению с контрольной группой. Присутствие во внеклеточной среде 5  $\mu$ M N-АДА значительно снижало эффект глутамата, не оказывая существенного влияния на нейроны контрольной группы. При этом кинетический профиль был схож с профилем, наблюдаемым в группе нейронов, не подвергавшихся никакой обработке. Результаты данной работы указывают на значительный фармакологический потенциал N-АДА, направленный на предотвращение и коррекцию патологических последствий цитотоксического действия глутамата при ишемическом инсульте.

### **Endocannabinoid N-arachidonoyldopamine prevents glutamate-induced disturbances in calcium homeostasis in hippocampal neurons in vitro.**

Kolbaev S.N.<sup>1\*</sup>, Simonova V.V.<sup>1</sup>, Bobrov M.Yu.<sup>1</sup>, Khaspekov L.G.<sup>1</sup>

1. Research Center of Neurology, Moscow, Russia ;

\* Хаспеков Л.Г. khaspekleon@mail.ru

Stroke is one of main forms of cerebral pathology causing epileptogenesis. Development of epilepsy after stroke associated with multiple pathological changes on the cellular level and propagation of epileptiform activity to healthy tissue. One of the explicit signs of originating epilepsy is inability of neuronal homeostatic mechanisms to keep intracellular concentration of calcium ions ( $[Ca^{2+}]_i$ ) at baseline level. Further development of the pathology leads to massive neuronal death and loss of the main brain functions. High rate of occurrence and fatal consequences of stroke substantiates the necessity of searching new substances capable to reduce its consequences. Recently it was shown that some of natural and synthetic cannabinoid receptor agonists are able to regulate the excitability of neuronal tissue and demonstrated neuroprotective properties in experimental models of ischemia. Using “glutamate model” of ischemia, we investigated the influence of N-arachidonoyldopamine (N-ADA), endogenous cannabinoid receptor type 1 agonist, on the disturbance of  $Ca^{2+}$  homeostasis caused by glutamate exposure (“glutamate” model of ischemia) in 17-21-day old cell cultures of hippocampus of newborn mice. The effect on homeostasis was evaluated 24 hours later by measuring relaxation rate to initially low levels of  $[Ca^{2+}]_i$  after short term loading procedure (2 min exposition to 50  $\mu$ M glutamate). We found that within 24 h “damaging” glutamate exposure (20 min, 20  $\mu$ M) leads to significant reduction of  $[Ca^{2+}]_i$  recovery rate compared to control group. However, in presence of 5  $\mu$ M of N-ADA in extracellular solution the consequences of glutamate treatment were significantly reduced without pronounced effect on control group. In both cases kinetic profile of  $[Ca^{2+}]_i$  recovery was similar to that in untreated cells. Our results point to significant pharmacological potential of N-ADA for correction of pathological consequences of ischemic glutamate cytotoxicity.

## **Общие вопросы биологии мозга**

### **General problems of brain biology**

#### **54. Двигательные нарушения при болезни Паркинсона и усиление осцилляторной активности: причина, следствие или совпадение?**

Бразжник Е.С.<sup>1\*</sup>, Новиков Н.И.<sup>1</sup>

1. Институт Неврологических заболеваний, Мериленд, США;

2. Институт Неврологических заболеваний, Мериленд, США;

\* elena\_brazhnik@yahoo.com

Нарушения движений при болезни Паркинсона (БП) связывают с изменениями процесса передачи информации в базальных ганглиях (БГ) вследствие потери дофамин(ДА)-ергической иннервации. Помимо двигательных нарушений, у людей, страдающих БП, отмечена усиленная синхронизация в диапазоне 15-30 Гц в базальных ганглиях. Возросшую осцилляторную активность БГ в бета-диапазоне многие связывают с возникновением гипокинезии и брадикинезии у пациентов с БП (Brown et al. 2001, Weinberg et al, 2009, Kühn et al, 2009). Известно, что леводопа устраняет двигательные нарушения. Однако при длительном приеме этого препарата возникают осложнения – непроизвольная двигательная активность, дискинезии, при которых в моторной коре и БГ регистрируются мощные осцилляции в гамма-диапазоне (70-120 Гц) (Alegre et al, 2012).

Крысы с односторонним разрушением ДА-синтезирующих клеток используются в качестве модели БП для изучения работы нейронных сетей, вовлеченных в формирование устойчивой и повышенной осцилляторной активности при БП. Она регистрируется в диапазоне 25-35 Гц в полушарии мозга, в котором были разрушены ДА-синтезирующие клетки, и развивается в течение первой недели после повреждения (Brown et al, 2009; Brazhnik et al, 2012). Так же как у пациентов с БП, у крыс при дискинезии, вызванной передозировкой леводопы, в моторной коре и базальных ганглиях пораженного полушария, возникают мощные и устойчивые осцилляции в диапазоне 70-120 Гц (Halje et al, 2012).

Мы изучали нейронную активность и локальные потенциалы в различных ядрах БГ, моторном таламусе и моторной коре при гипо- и гиперстимуляции ДА-ергических рецепторов с одновременной видеозаписью двигательной активности. Цель работы – выяснить как функционируют нейронные сети при БП, определить влияние избыточных синхронизованных осцилляций, возникающих после потери дофамина, на развитие двигательных нарушений и установить является ли эта активность причиной моторных нарушений, последствием адаптации к ним или сопутствующим феноменом.

#### **Movement Impairments in Parkinson's disease and Excessive Brain Oscillations: Coincidence, Consequence or Causality?**

Brazhnik E.S.<sup>1\*</sup>, Novikov N.I.<sup>1</sup>

1. NINDS, Bethesda, MD, USA;

2. NINDS, Bethesda, MD USA;

\* elena\_brazhnik@yahoo.com

Parkinson's disease (PD) is a movement disorder associated with alterations in basal ganglia (BG) network processing due to loss of dopamine (DA) innervation that leads to progressive movement disability in human. Along with motor dysfunction, excessive synchronization in the 15-30 Hz beta frequency range has been repeatedly reported in the BG activity of PD patients with electrodes implanted for deep brain stimulation. Enlarged beta range oscillatory activity in the BG has been suggested to contribute to the akinesia/bradykinesia characteristics of PD (Brown et al, 2001; Weinberg et al, 2009; Kühn et al, 2009). The therapeutic effect of L-DOPA in treatment of motor symptoms in PD patients has been well established. However, over time, L-DOPA therapy leads to severe motor complications referred

as L-DOPA-induced dyskinesias that is closely associated with the onset of robust oscillations in the high gamma range (70-120 Hz) (Alegre et al, 2012).

The hemiparkinsonian rat, commonly used as a model for PD, allows investigation of brain circuits as they become recruited into a sustained and excessively synchronized state. Synchronized activity in the 25-35 Hz range associated with akinesia/bradykinesia emerges in the BG in the DA cell-lesioned hemisphere over the first week after lesion (Brown et al, 2009; Brazhnik et al, 2012). Similar to PD patients, robust oscillations with the dominant frequencies in the 70-120 Hz range were reported in striatum and motor cortex in PD rats during dyskinesia (Halje et al, 2012).

We investigate neural and local field activity in the BG-motor circuits during under- and over-stimulation of DA receptors in conjunction with evaluation of motor dysfunction. The goal is to understand the network processing, pathogenic impact and downstream effects of the excessively synchronized oscillations emerged following DA cell loss and determine whether they promote the movement disability and dyskinesia, or rather may be maladaptive or epiphenomenal.

## **55. Динамика крупномасштабных сетей состояний покоя головного мозга человека по данным фМРТ**

Завьялова В.В.<sup>1\*</sup>, Ушаков В.Л.<sup>1</sup>, Пойда А.А.<sup>1</sup>, Величковский Б.М.<sup>1</sup>

1. НИЦ "Курчатовский институт";

\* z1315@mail.ru

В настоящее время интенсивно изучаются нейросети состояний покоя и взаимосвязи их компонент. Большинство этих исследований выделяют сети путем анализа всего временного интервала, на котором определены экспериментальные данные, используя при этом различные подходы (осреднение ковариационных матриц, метод независимых компонент, каузальность по методу Грейнджера и т.д.). Однако, как показали последние работы (Elena A. Allen et al., 2012), конфигурация сетей в состояниях покоя подвержена динамической изменчивости, что ставит под вопрос правомерность усреднения данных на больших интервалах времени.

Целью данной работы является расширение и апробация передовых методов анализа динамики крупномасштабных сетей состояний покоя на полученных нами данных. Мы использовали подходы, основанные на выделении независимых компонент (50 выделенных компонент, разделенных по функциональным и анатомическим характеристикам), вычислении связей на основе ковариаций и анализе их динамики во времени с использованием кластеризации. В данном исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев (20 женщин и 10 мужчин), средний возраст 24 года (от 20 до 35 лет). Согласие на проведение исследований было получено от каждого испытуемого. Испытуемые находились в состоянии покоя в течение 34 минут (1000 динамик, TR=2 сек). Разрешение на проведение эксперимента было получено этическим комитетом ИВНДиНФ РАН. Эксперимент проводился на МР-томографе SIEMENS Magnetom Verio 3T Курчатовского комплекса НБИКС-технологий.

Используя заявленные в работе методы, мы смогли выделить в динамической последовательности индивидуальных состояний относительно небольшое число (от 5 до 7) устойчивых, сменяющих друг друга кластеров, состоящих из схожих конфигураций. Были проанализированы статистические данные по частоте их появления, вероятности смены и устойчивости. Наши результаты частично подтверждают более ранние результаты других авторов, в то же время были обнаружены существенные отличия. Они в первую очередь имели отношения к локализации центров выделенных кластеров систем: визуальной, слуховой, мозжечка, когнитивного контроля, сети default mode.

Работа частично поддержана грантом РФФИ офи-м №15-29-01344.

## Analysis of resting state large networks of human brain dynamics based on fMRI data

Zavyalova V.V.<sup>1\*</sup>, Ushakov V.L.<sup>1</sup>, Poyda A.A.<sup>1</sup>, Velichkovsky B.M.<sup>1</sup>

1. National Research Centre "Kurchatov Institute";

\* z1315@mail.ru

Currently, intensively studied resting state neural networks and their components interconnections. Most of these studies isolate networks by analyzing the entire time interval in which the experimental data is defined, using different approaches (covariance matrices averaging, the method of independent components, Granger causality method, etc.). However, as shown by recent studies (Elena A. Allen et al., 2012), the configurations of networks in the resting state are exposed to dynamic variability, that calls into question about the validity of data averaging over long time intervals.

The aim of this work is to extend and to test of advanced methods of analysis of the large-scale networks dynamics to the received data. We used approaches based on allocation of independent components (50 selected components separated by the functional and anatomical characteristics), the calculation of relations on the basis of the analysis of covariance, and their dynamics over time using clustering. This study involved 30 healthy volunteers (20 women and 10 men) with a mean age of 24 (from 20 to 35 years). Consent to conduct research was obtained from each subject. The subjects were at resting state for 34 minutes (1000 dynamics, TR = 2 seconds). Permission to undertake this experiment has been granted by the Ethics Committee of the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS (IHNA&NPh RAS). The experiment was conducted on the SIEMENS Magnetom Verio 3T Kurchatov complex NBICS-technologies.

Using the declared methods, we could choose in a dynamic sequence of individual states a relatively small number (from 5 to 7) of stable, changing each other clusters, consisting of similar configurations. We analyzed statistical data on the frequency of their occurrence, probability of change and stability. Our results partially confirm and coincide with the results shown in the advanced foreign works, but at the same time, there are significant differences. They first had to do with the localization of the clusters' centers of the systems: visual, auditory, cerebellum, cognitive control, default mode network. The work is partially supported by grant RFBR ofr-m № 15-29-01344.

## 56. Зависимость частоты спайков нейрона от входных сигналов тока и проводимости: модель и эксперимент

Смирнова Е.Ю.<sup>1\*</sup>, Чижев А.В.<sup>1,2</sup>, Ким К.Х.<sup>2</sup>, Зайцев А.В.<sup>2</sup>

1. Физико-Технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия;

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

\* elena.smirnova@mail.ioffe.ru

В приближении линейной зависимости синаптических токов от мембранного потенциала вход в нейрон характеризуется двумя параметрами, током  $u$  (независимой от потенциала компонентой тока) и проводимостью  $s$  (линейным коэффициентом потенциал-зависимой компоненты). В работе методом динамического патч-клампа на срезах префронтальной коры крысы была построена полная функция входа-выхода нейрона как зависимость стационарной частоты спайков от  $u$  и  $s$ . Было показано, что область ненулевой спайковой активности на плоскости параметров  $u$  и  $s$  ( $\Omega$ -домен) ограничена, а дополнительная проводимость уменьшает диапазон токов, при которых наблюдается спайковая активность. Аналогичная функция входа-выхода была построена для модели типа Ходжкина-Хаксли. Исследование действия на нее различных параметров модели показало, что: 1) уменьшение максимальной проводимости калиевых каналов приводит к смещению правой границы  $\Omega$ -домена (соответствующей деполяризационному блоку) в сторону меньших токов; 2)  $\Omega$ -домен уменьшается при уменьшении максимальной проводимости натриевых каналов. Было показано как на модели, так и в эксперименте, что  $\Omega$ -домен уменьшается при уменьшении внеклеточной концентрации натрия, охлаждении, или увеличении медленного

калиевого тока спайковой адаптации; высота  $\Omega$ -домена увеличивается под действием шума. Наши результаты дополняют данные о действии различных факторов на частотно-токовую зависимость нейрона и доказывают, что спайковой активностью нейрона управляют как входной ток, так и входная проводимость.

## **The dependence of neuronal firing on input signals current and conductance: model and experiment**

Smirnova E. Yu.<sup>1\*</sup>, Chizhov A. V.<sup>1,2</sup>, Kim K. Kh.<sup>2</sup>, Zaitsev A. V.<sup>2</sup>

1. Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;  
2. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg, Russia;

\* elena.smirnova@mail.ioffe.ru

Within the framework of a linear dependence of synaptic currents on membrane potential, an input to a neuron is determined by two parameters, a current  $u$  (independent on the potential component of the current) and the input conductance  $s$  (a coefficient of the potential-dependent component, conductance). Using dynamic patch-clamp in prefrontal cortex slices a complete I/O function was estimated, i.e. the dependence of the steady-state firing rate on  $u$  and  $s$ . It was shown that the domain of nonzero spiking activity on the  $(u,s)$ -plane ( $\Omega$ -domain) is finite and the additional conductance decreases the range of spike-evoking currents. Similar I/O function was calculated for a Hodgkin-Huxley-like model. The main effects of the model parameters were as follows: 1) the decrease of the maximal potassium conductance leads to the shift of the right boundary of the  $\Omega$ -domain (corresponding to the excitation block) leftwards; 2) the  $\Omega$ -domain is reduced by the decrease of the maximal sodium concentration. It was shown in experiment and by modelling that the  $\Omega$ -domain is reduced by the decrease of extracellular sodium concentration, by cooling, or by the increase of slow adaptation potassium currents; the  $\Omega$ -domain height is increased by noise. Our results are complementary to data on the effects of different factors on the neuronal frequency-current relationship, confirming that both input current and conductance affect neuronal firing activity.

## **57. Локализация и сравнение представительства реальных и мысленных моторных действий по данным метода фМРТ.**

Орлов В.А.<sup>1\*</sup>, Ушаков В.Л.<sup>1</sup>, Седов А.С.<sup>2</sup>

1. НИЦ Курчатовский институт;  
2. Институт химической физики им. Семёнова РАН ;

\* ptica89@bk.ru

В настоящее время известны зоны и области мозга, отвечающие за моторные функции различной модуляции (например, поднятие руки/ноги, сжатие в кулак и т.д.). Данная работа была направлена на поиск и изучение нейросетевого взаимодействия моторных представительства в головном мозге человека, обеспечивающих реальные и воображаемые моторные действия.

В фМРТ исследовании приняло участие 14 человек 9 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 23 лет ( $20 \pm 1,2$ ). Основные параметры сканирования для трехмерных 176 срезовых анатомических данных: TR = 1900 ms, TE 2,47 ms и изотропным вокселем 1x1x1 мм<sup>3</sup> и для 30 срезовых функциональных данных: TR = 2000 ms, TE = 25ms и изотропным вокселем 3x3x3 мм<sup>3</sup>.

Испытуемым предъявлялась событийно-связанная парадигма, состоящая из слуховых предъявлений двух серий команд (общая длительность каждой серии составляла 20 секунд, общее количество серий – 36):

1: правый/левый+кулак/рука/нога+сжать/поднять;

2: мысленно+правый/левый+кулак/рука/нога+сжать/поднять.

Данные обрабатывались программным пакетом SPM8, в котором была проведена коррекция магнитного поля, коррекции временного смещения, нормализация и совмещение функциональных и анатомических данных в одной системе координат.

В рамках группового анализа было показано что активность в ответ на стимул локализуется в пределах соматосенсорной и премоторной областях, центре вестибулярного аппарата, частично в зонах Вернике и Брока во время реальных и мысленных моторных действий. Во время выполнения реальной моторной задачи с учетом поправок FWE площадь активации моторной области головного мозга была значимо больше чем при выполнении мысленной задачи, однако, площадь активаций зон Брока и Вернике была значимо больше во время мысленной задачи. Работа частично поддержана грантом РФФИ офм-м №15-29-01344.

## **Localization and comparison of actual and mental representations of motor actions according to fMRI.**

Orlov V.A.<sup>1\*</sup>, Ushakov V.L.<sup>1</sup>, Sedov A.S.<sup>2</sup>

1. NRC Kurchatov institute;

2. Chemical physics institute RAS;

\* ptica89@bk.ru

At the present moment, the sites and area of the brain responsible for motor function of different modulation (e.g. raising his hands / feet, clench in a fist, etc.) are well known. This study was aimed to find and study the interaction of neural network motor representations in the human brain, providing real and imagined motor action.

The fMRI study involved 14 people 9 men and 5 women aged from 19 to 23 years ( $20 \pm 1,2$ ). Basic scanning options for three-dimensional 176 sliced anatomical data: TR = 1900 ms, TE 2,47 ms and isotropic voxel 1x1x1 mm<sup>3</sup> and 30 sliced functional data: TR = 2000 ms, TE = 25ms and isotropic voxel 3x3x3 mm<sup>3</sup>. Subjects were presented event-related paradigm, consisting of two series of auditory commands presentations (the total length of each series was 20 seconds, the total number of series - 36):

1: left / right + fist / hand / leg + clench / raise;

2: mentally + right / left fist + / arm / leg + clench / raise.

The aim of the study was to identify the differences between the activity in the performance of these commands and their spatial localization. Data were processed using SPM8 software package, which was the correction of the magnetic field, the normalization and reconciliation of functional and anatomical data in one coordinate system.

As part of the group analysis have been shown differences in the localization of active voxels within the somatosensory, premotor areas, the center of the vestibular apparatus, partially Wernicke's and Broca's areas during real and mental motor activities. The work supported by grant RFBR ofr-m № 15-29-01344.

## **58. Последствия для нервной и иммунной систем перенаселенности у крыс.**

Лосева Е.В.<sup>1\*</sup>

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

\* brainres.sudak@gmail.com

Скученность (СК) у крыс является моделью психосоциального стресса перенаселенности, распространенного в человеческом обществе. Изучение механизмов влияния СК на организм важно для разработки способов борьбы с ее негативными последствиями. В работе исследовали тревожно-депрессивное поведение, иммунный статус, содержание моноаминов и c-fos экспрессию в разных структурах мозга у крыс, содержащихся в условиях хронической (10 и более дней) СК (16 крыс в клетке). Контролем служили крысы, содержащиеся по 4-5 особей в клетке.

Было показано, что по совокупности показателей в тестах «открытое поле», «свет-темнота», и «приподнятый крестообразный лабиринт» при СК усиливался базовый уровень тревожности. В тесте «вынужденное плавание» при СК увеличивалось время иммобилизации и уменьшалось время первого эпизода активного плавания, что указывало на развитие депрессивного состояния. При этом содержание норадреналина (НА) и дофамина (ДА) в септуме снижалось, а в гипоталамусе повышалось, содержание метаболита ДА ДОФУК снижалось в обеих структурах. В условиях СК у крыс в крови угнеталась экспрессия гена ИЛ-4, активировалась транскрипция

ИЛ-17 и была ослаблена способность к продукции интерферона- $\gamma$ . Эти данные указывают на ослабление иммунитета. C-fos экспрессия (показатель функциональной активности клеток), которую оценивали в срезах мозга крыс по разработанному нами методу, при СК увеличивалась в моторной и, ретроспленальной коре, вентральном стриатуме и вентральной части латерального септума, а уменьшалась в 15-и структурах из 141 исследованных.

Таким образом, при хронической СК у крыс возрастало тревожно-депрессивное состояние, снижался иммунный статус, в некоторых структурах мозга неоднозначно изменялось содержание моноаминов и их метаболитов, а так же функциональная активность. Предполагается, что модель хронической СК может быть использована для доклинической оценки анксиолитических, антидепрессивных, иммуномодулирующих и т.д. свойств различных веществ и препаратов.

## **Consequences for nervous and immune systems of overpopulation in rats.**

Loseva E.V.<sup>1\*</sup>

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

\* brainres.sudak@gmail.com

Overcrowding (OC) in rats is model of a psychosocial stress of overpopulation widespread in human society. Studying of mechanisms of influence of OC on the organism important for development of ways of overcoming its negative consequences. In work investigated the disturbing and depressive behavior, immune status, content of monoamines and c-fos expression in different brain structures of the rats containing in condition of chronic (10 and more days) OC (16 rats in a cage). As control used the rats containing on 4-5 individuals in a cage.

The experiments showed that at chronic OS in rats increased the disturbing depression, decreased the immune status, in some brain structures ambiguously changed the content of monoamines and their metabolites, and also functional activity. It is supposed that the model of chronic OC can be used for preclinical assessment the anxiolytic, anti-depressive, and immunomodulatory properties of various substances and preparations.

## **59. Развитие механизмов памяти в филогенезе**

Шумилова М.М.<sup>1\*</sup>, Кашапов Ф.Ф.<sup>2</sup>, Ю. Б. Великомолова

1. Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа, Россия;

2. Республиканская клиническая больница им.Куватова, г.Уфа, Россия;

\* wstan\_borges@mail.ru

Научный руководитель – проф., д.м.н., Каюмова А.Ф.

Кафедра нормальной физиологии, Башкирский государственный медицинский университет (Уфа,Россия)

В данном обзоре произведена попытка отразить современные представления об экспериментально выявленных механизмах формирования простых форм обучения. Рассмотрены филогенетически универсальные молекулярные процессы памяти, являющиеся общими для человека и более примитивно устроенных организмов.

Ключевые слова: механизмы памяти, филогенез, эволюция нервной системы, CREB-белки, цАМФ, протеинкиназа, гиппокамп.

## **Memory mechanisms evolution in phylogenesis**

Shumilova M.M.<sup>1\*</sup>, Kashapov F.F.<sup>2</sup>, Velicomolova Y.B.

1. Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

2. GG Kuvatovs Republican Clin Hospital, Ufa, Russia;

\* wstan\_borges@mail.ru

Scientific supervisor – Prof., D.Sc., Kayumova A.F.

Department of Normal Physiology, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

In this review we've tried to show experimentally validated mechanisms which take part in simple forms education process. We have observed phylogenetically universal memory mechanisms which are general for human and more primitive organisms.

Tags: mechanisms of memory, phylogenesis, evolution of the nervous system, CREB, cAMP, protein kinase, hippocampus.

## **60. Роль структуры и функции дендритных шипиков в когнитивных процессах**

Ратужняк А.С.<sup>1\*</sup>, Проскура А.Л.<sup>1</sup>, Вечкапова С.О.<sup>1</sup>, Запара Т.А.<sup>1</sup>

1. Конструкторско - Технологический Институт Вычислительной Техники СО РАН; г.

Новосибирск, Россия

\* ratushniak.alex@gmail.com

Ведущую роль в информационных процессах, лежащих в основе когнитивности, играют сенсорные структуры клеток - синапсы. Ионотропные глутаматергические рецепторы НМДА типа опосредуют быструю возбуждающую нейротрансдукцию и конвертируют специфические паттерны нейрональной активности в долговременные изменения эффективности и структуры синапсов. НМДА рецепторы состоят из нескольких субъединиц, отличающихся ионной проводимостью, чувствительностью к глутамату и агонистам, ионам магния, временем деактивации, пространственным расположением, закреплением на мембране, чувствительностью к фармакологическим агентам. НМДА рецепторы формируют функциональных макрокомплексы с цитоплазматическими белками, которые обеспечивают неферментативные взаимодействия и пространственное сближение белков для реализации информационных процессов. Проведен анализ межбелковых взаимодействий в макрокомплексах различных субъединиц НМДА рецепторов. Выделено три группы белков на основании их функций в макрокомплексах. Белки сгруппированы по функциям в комплексах на основании информации характеризующей их структуру, гены, экспрессию в мозге, роль в процессах синаптической пластичности и связь с различными когнитивными нарушениями.

Работа выполнена при поддержке базового проекта фундаментальных исследований РАН № IV 35.1.5 и интеграционного проекта СО РАН №136.

## **Role of the structure and function of dendritic spines in cognitive processes**

Ratushnyak A.S.<sup>1\*</sup>, Proskura A.L.<sup>1</sup>, Vechkapova S.O.<sup>1</sup>, Zapara T.A.<sup>1</sup>

1. Design Technological Institute of Digital Techniques SB RAS; Novosibirsk, Russia,

\* ratushniak.alex@gmail.com

The leading role in the information processes underlying the cognition plays sensory structures of cells - the synapses. The ionotropic glutamatergic receptors NMDA type is mediates of fast excitatory neurotransmission and convert specific patterns of neuronal activity in the long-term changes of efficiency and structure of synapses. NMDA receptors are composed of multiple subunits differing with ionic conductivity, sensitivity to glutamate and agonists, magnesium ions, deactivation time, spatial location fixed on the membrane, the sensitivity to pharmacological agents. NMDA receptors form functional macrocomplexes with cytoplasmic proteins that provide a non-enzymatic interaction and their spatial convergence for the implementation of information processes. Analysis of protein-protein interactions in macrocomplexes different subunits of NMDA receptors have performed. Three groups of proteins have been selected on the basis of their functions in macrocomplexes. Proteins are grouped by function as complexes based on information characterizing the structure of the genes and proteins, expression in the brain, their role in synaptic plasticity and relationship to various cognitive disorders. The work was supported by the basic project of fundamental research of RAS IV 35.1.5 and SB RAS integration project №136.

## **61. Связь внеклеточного потенциала с мембранными токами нейронов: модель и эксперимент**

Чижов А.В.<sup>1,2\*</sup>

1. Физико-технический институт им. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия;
2. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия;

\* anton.chizhov@mail.ioffe.ru

Соотношение между внеклеточно измеряемым потенциалом электрического поля, порождённым синаптической активностью в ансамбле нейронов и внутриклеточными сигналами в нейронах является важным, но все еще открытым вопросом. На основе модели нейрона с цилиндрическим дендритом и сосредоточенной сомой, получается формула, которая обосновывает пропорциональность локального полевого потенциала и общего соматического трансмембранного тока, который возникает вследствие разности соматического и дендритного мембранных потенциалов. Формула протестирована с помощью экспериментальных внутри- и внеклеточных записей вызванных синаптических ответов в срезах гиппокампа. Кроме того, вклад различных мембранных токов в поле потенциала продемонстрирован в модели взаимодействующих популяций возбуждающих и тормозных нейронов. Предложенный подход даёт простую оценку неизвестных дендритных токов непосредственно из соматических измерений и обеспечивает интерпретацию локального потенциала поля в терминах внутриклеточно измеряемых синаптических сигналов. Модель внеклеточного потенциала также применима к изучению корковой активности с использованием популяционных моделей, основанных на двух-компарментных нейронах.

### **The relationship between local field potential and intracellular signals in layered neural tissue: model and experiment**

Chizhov A.V.<sup>1,2\*</sup>

1. Ioffe Physical-Technical Institute of RAS, St.-Petersburg, Russia;
2. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, Saint-Petersburg, Russia;

\* anton.chizhov@mail.ioffe.ru

The relationship between the extracellularly measured electric field potential resulting from synaptic activity in an ensemble of neurons and intracellular signals in these neurons is an important but still open question. Based on a model neuron with a cylindrical dendrite and lumped soma, we derive a formula that substantiates a proportionality between the local field potential and the total somatic transmembrane current that emerges from the difference between the somatic and dendritic membrane potentials. The formula is tested by intra- and extracellular recordings of evoked synaptic responses in hippocampal slices. Additionally, the contribution of different membrane currents to the field potential is demonstrated in a two-population mean-field model. Our formalism, which allows for a simple estimation of unknown dendritic currents directly from somatic measurements, provides an interpretation of the local field potential in terms of intracellularly measurable synaptic signals. It is also applicable to the study of cortical activity using two-compartment neuronal population models.

## Алфавитный указатель авторов по номерам тезисов

- Алексеева О. С. 32, 36,  
Алиев Р. Р. 30,  
Амахин Д. В. 37,  
Андрианов В. В. 10, 17,  
Аниол В. А. 20,  
Архипов В. И. 43,  
Асташев М. Е. 1,  
Асташева Е. В. 1,  
Базян А. С. 2,  
Балабан П. М. 12,  
Баль Н. В. 12,  
Белова О. В. 6,  
Бобкова Н. В. 50,  
Бобров М. Ю. 53,  
Бобылев А. Г. 50,  
Богодвид Т. Х. 10, 17,  
Большаков А. П. 8,  
Бондарь А. Т. 29,  
Борисюк Р. М. 27,  
Бражник Е. С. 54,  
Буканова Ю. В. 44,  
Васильев Д. С. 36,  
Васильев Д. С. 32,  
Величковский Б. М. 55,  
Вениаминова Е. А. 37, 33,  
Вечкапова С. О. 60,  
Вихлянцев И. М. 50,  
Волкова Е. П. 8,  
Гайнутдинов Х. Л. 10, 17,  
Глазова М. В. 22, 40,  
Головченко А. Н. 17,  
Гордон Р. Я. 43,  
Гуляева Н. В. 9, 38, 34,  
Дерябина И. Б. 17,  
Дубровская Н. М. 32, 36,  
Дудченко А. М. 46,  
Дунин-Барковский В. Л. 25,  
Журавин И. А. 32, 36,  
Журавлева З. Н. 21,  
Завьялова В. В. 55,  
Зайцев А. В. 42,  
Зайцев А. В. 40, 37, 47, 41, 56,  
Запара Т. А. 51, 60,  
Захарова Е. И. 46,  
Зендриков Д. К. 24,  
Зимица И. В. 6,  
Зубарева О. Е. 37, 41, 33,  
Иванова В. О. 12,  
Иващенко А. А. 25,  
Иноземцев А. Н. 6,  
Казанович Я. Б. 26,  
Калемениев С. В. 42,  
Калинина Д. С. 36,  
Кашапов Ф. Ф. 59,  
Ким К. Х. 40, 37, 41, 42, 56,  
Кичигина В. Ф. 3, 26, 49,  
Колбаев С. Н. 53,  
Кондашевская М. В. 45,  
Коротков А. А. 40,  
Коршунов В. А. 5,  
Косицын Н. С. 48,  
Крюков (игумен Феофан) В. И. 23,  
Крюков К. А. 41,  
Крючкова А. В. 6,  
Кудряшова И. В. 14,  
Лаврентьева В. В. 42,  
Лисачев П. Д. 15,  
Логинова Н. А. 48,  
Лосева Е. В. 58,  
Луканидина Т. А. 6,  
Лукомская Н. Я. 42,  
Магазаник Л. Г. 37, 41, 42,  
Майоров В. И. 35,  
Малкин С. Л. 37,  
Мальков А. Е. 52,  
Маркевич В. А. 9,  
Мартьянова Е. К. 39,  
Меррисон-Хорт Р. 27,  
Москвина С. Н. 6,  
Муранова Л. Н. 10, 17,  
Мухина И. В. 13,  
Мысин И. Е. 31, 26,  
Надарейшвили Г. Г. 8,  
Наслузова Е. В. 22,  
Никитина Л. С. 40,  
Никольская К. А. 45,  
Новиков Н. И. 54,  
Овчинников Л. П. 50,  
Онуфриев М. В. 34,  
Орлов В. А. 57,  
Орлов М. А. 50,  
Осипов А. А. 31,  
Отмахов Н. А. 7,  
Панов Н. В. 48,  
Параскевов А. В. 24, 28,  
Першина Е. В. 43,  
Петрова Е. С. 18,  
Пойда А. А. 55,  
Поляков Д. Н. 50,  
Попов В. А. 16,  
Прокуратова А. А. 48,  
Проскура А. Л. 60,  
Пустыльняк В. О. 15,  
Ратушняк А. С. 60,  
Ротов А. Ю. 33,  
Свинов М. М. 48,  
Седов А. С. 57,  
Серков А. Н. 4,  
Серкова В. В. 45,  
Симонова В. В. 53,  
Скребицкий В. Г. 11, 44,  
Смирнова Е. Ю. 56,  
Соловьева К. П. 25,  
Степаничев М. Ю. 19, 34,  
Сторожева З. И. 46,  
Татарникова О. Г. 50,  
Тишкина А. О. 39,  
Трофимов А. Н. 33,  
Туманова Н. Л. 32, 36,  
Узаков Ш. С. 9,  
Ушаков В. Л. 55, 57,  
Фрейман С. В. 34,  
Фролова Е. В. 42,  
Фрумкина Л. Е. 13,  
Хаспеков Л. Г. 53, 13,  
Черниговская Е. В. 22, 40, 37,  
Чижов А. В. 56, 61,  
Шаронова И. Н. 44,  
Шварц А. П. 33,  
Широкова О. М. 13,  
Шмелева Е. В. 6,  
Штарк М. Б. 15,  
Шубина Л. В. 49,  
Шумилова М. М. 59,  
Щукин Т. Н. 25,  
Юсиф Н. 27,  
Яковлев А. А. 34,

## Authors index by abstract numbers

- Alekseeva O. S 32, 36,  
Aliev R. R 30,  
Amakhin D. V 37,  
Andrianov V. V 17,  
Andrianov V. V 10,  
Aniol V. A 20,  
Arkhipov V. I 43,  
Astashov M. E 1,  
Astashova E. V 1,  
Bal N. V 12,  
Balaban P. M 12,  
Bazyan A. S 2,  
Belova O. V 6,  
Bobkova N. V 50,  
Bobrov M. Yu 53,  
Bobylev A. G 50,  
Bogodvid T. Kh 17,  
Bogodvid T. Kh 10,  
Bolshakov A. P 8,  
Bondar A. T 29,  
Borisjuk R. 27,  
Brazhnik E. S 54,  
Bukanova J. V 44,  
Chernigovskaya E. V 22, 40, 37,  
Chizhov A. V 56, 61,  
Deryabina I. B 17,  
Dubrovskaya N. M 32, 36,  
Dudchenko A. M 46,  
Dunin-Barkowski W. L 25,  
Freiman S. V 34,  
Frolova E. V 42,  
Frumkina L. E 13,  
Gainutdinov Kh. L 17,  
Gainutdinov Kh. L 10,  
Glazova M. V 22, 40,  
Golovchenko A. N 17,  
Gordon R. Ya 43,  
Gulyaeva N. V 9, 38, 34,  
Inozemtsev A. N 6,  
Ivanova V. O 12,  
Ivashchenko A. A 25,  
Kalemenev S. V 42,  
Kalinina D. S 36,  
Kashapov F. F 59,  
Kazanovich Ya. B 26,  
Khaspekov L. G 53, 13,  
Kichigina V. K 26,  
Kim K. H 40, 42,  
Kim K. Kh 37, 41, 56,  
Kitchigina V. F 3, 49,  
Kolbaev S. N 53,  
Kondashevskaya M. V 45,  
Korotkov A. A 40,  
Korshunov V. A 5,  
Kositsyn N. S 48,  
Kryuchkova A. V 6,  
Kryukov (Hegumen Theophan) V. I 23,  
Kryukov K. A 41,  
Kudryashova I. V 14,  
Lavrentyeva V. V 42,  
Lisachev P. D 15,  
Loginova N. A 48,  
Loseva E. V 58,  
Lukanidina T. A 6,  
Lukomskaya N. Y 42,  
Magazanik L. G 37, 41, 42,  
Maiorov V. I 35,  
Malkin S. L 37,  
Malkov A. E 52,  
Markevich V. A 9,  
Martyanova E. K 39,  
Merrison-Hort R. 27,  
Moskvina S. N 6,  
Mukhina I. V 13,  
Muranova L. N 17,  
Muranova L. N 10,  
Mysin I. E 31, 26,  
Nadareishvili G. G 8,  
Nasluzova E. V 22,  
Nikitina L. S 40,  
Nikolskaya K. A 45,  
Novikov N. I 54,  
Onufriev M. V 34,  
Orlov M. A 50,  
Orlov V. A 57,  
Osypov A. A 31,  
Otmakhov N. A 7,  
Ovchinnikov L. P 50,  
Panov N. V 48,  
Paraskevov A. V 24, 28,  
Perschina E. V 43,  
Petrova E. S 18,  
Polyakov D. N 50,  
Popov V. A 16,  
Poyda A. A 55,  
Prokuratova A. A 48,  
Proskura A. L 60,  
Pustylnyak V. O 15,  
Ratushnyak A. S 60,  
Rotov A. Yu 33,  
Schwarz A. P 33,  
Sedov A. S 57,  
Serkov A. N 4,  
Serkova V. V 45,  
Sharonova I. N 44,  
Shchukin T. N 25,  
Shirokova O. M 13,  
Shmeleva E. V 6,  
Shtark M. B 15,  
Shubina L. 49,  
Shumilova M. M 59,  
Simonova V. V 53,  
Skrebitsky V. G 44,  
Skrebitsky V. G 11,  
Smirnova E. Yu 56,  
Solovyeva K. P 25,  
Stepanichev M. Y 34,  
Stepanichev M. Yu 19,  
Storojeva Z. I 46,  
Svinov M. M 48,  
Tatarnikova O. G 50,  
Tishkina A. O 39,  
Trofimov A. N 33,  
Tumanova N. L 32, 36,  
Ushakov V. L 55, 57,  
Uzakov Sh. S 9,  
Vasilev D. S 32, 36,  
Vechkapova S. O 60,  
Velichkovsky B. M 55,  
Veniaminova E. A 37, 33,  
Vikhlyantsev I. M 50,  
Volkova E. P 8,  
Yakovlev A. A 34,  
Yousif N. 27,  
Zaitsev A. V 41,  
Zaitsev A. V 40, 37, 47, 42, 56,  
Zakharova E. I 46,  
Zapara T. A 51, 60,  
Zavyalova V. V 55,  
Zendrikov D. K 24,  
Zhuravin I. A 32, 36,  
Zhuravleva Z. N 21,  
Zimina I. V 6,  
Zubareva O. E 37, 41, 33,