

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА: КЛЕТОЧНЫЙ И СИСТЕМНЫЙ ПОДХОДЫ

**В. А. КОСТЮК<sup>1)</sup>, А. И. ПОТАПОВИЧ<sup>1)</sup>, А. АЛБУХАЙДАР<sup>1)</sup>, С. А. РУТКЕВИЧ<sup>1)</sup>, Х.-А. ХРУШ<sup>1)</sup>,  
К. М. ЛЮЗИНА<sup>1)</sup>, А. В. СИДОРОВ<sup>1)</sup>, М. ШАХРАНИ<sup>1)</sup>, А. ЭЛЬРАХАЛ<sup>1)</sup>, А. Г. ЧУМАК<sup>1)</sup>**

<sup>1)</sup>Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Республика Беларусь

Кафедра физиологии человека и животных существует в БГУ с 1922 г. На базе фундаментальных исследований, раскрывающих молекулярные механизмы, лежащие в основе биологической активности природных полифенольных соединений, и закономерности, определяющие зависимость между их структурой и свойствами, разработаны инновационные подходы

### Образец цитирования:

Костюк В. А., Потапович А. И., Албухайдар А., Руткевич С. А., Хруш Х.-А., Люзина К. М., Сидоров А. В., Шахрани М., ЭльРахал А., Чумак А. Г. Современные тенденции в научной деятельности кафедры физиологии человека и животных биологического факультета: клеточный и системный подходы // Вестн. БГУ. Сер. 2, Химия. Биология. География. 2016. № 3. С. 3–12.

### For citation:

Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Albuhaydar A., Rutkevich S. A., Hrush H.-A., Liuzina K. M., Sidorov A. V., Shahrani M., ElRahal A., Chumak A. G. Current trends of scientific research in physiology department: cellular and systemic approach. *Vestnik BGU. Ser. 2, Khimiya. Biol. Geogr.* 2016. No. 3. P. 3–12 (in Russ.).

### Авторы:

**Владимир Андреевич Костюк** – доктор химических наук; заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии кафедры физиологии человека и животных биологического факультета.

**Алла Ивановна Потапович** – кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии кафедры физиологии человека и животных биологического факультета.

**Ахмед Албухайдар** – аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Научный руководитель – доктор химических наук В. А. Костюк.

**Светлана Александровна Руткевич** – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета.

**Хаким-Абдул Хруш** – аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Научный руководитель – кандидат биологических наук С. А. Руткевич.

**Ксения Михайловна Люзина** – кандидат биологических наук; доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета.

**Александр Викторович Сидоров** – доктор биологических наук, доцент; профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета.

**Мохаммед Шахрани** – аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент А. В. Сидоров.

**Али ЭльРахал** – аспирант кафедры физиологии человека и животных биологического факультета. Научный руководитель – доктор биологических наук, доцент А. В. Сидоров.

**Анатолий Георгиевич Чумак** – доктор биологических наук, профессор; заведующий кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета.

### Authors:

**Vladimir Kostyuk**, doctor of science (chemistry); head of the scientific research laboratory of physiology of the department of human and animal physiology, faculty of biology.

*kostyuk@bsu.by*

**Alla Potapovich**, PhD (biology); leading researcher at the scientific research laboratory of physiology of the department of human and animal physiology, faculty of biology.

**Ahmed Albuhaydar**, postgraduate student at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

**Svetlana Rutkevich**, PhD (biology), docent; associate professor at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

*rutkevitch@inbox.ru*

**Hakim-Abdul Hrush**, postgraduate student at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

**Kseniya Liuzina**, PhD (biology); associate professor at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

*liuzina@bsu.by*

**Alexander Sidorov**, doctor of science (biology), docent; professor at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

*sidorov@bsu.by*

**Mohamed Shahrani**, postgraduate student at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

**Ali ElRahal**, postgraduate student at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

**Anatoly Chumak**, doctor of science (biology), full professor; head of the department of human and animal physiology, faculty of biology.

*chumaka@bsu.by*

к созданию новых средств защиты и лечения кожи. Созданы и апробированы клеточные модели, позволяющие выявить и оценить специфическую активность потенциальных средств для химиопрофилактики и терапии среди веществ, обладающих противовоспалительным и фотопротекторным действием. Установлено изменение электрических характеристик мембраны идентифицированных нервных клеток в зависимости от возраста животного и в условиях химического стресса. Получены доказательства и выявлены механизмы трансформации рецепторной функции кишечника после кратковременной гипоксии или длительного приема антибиотиков.

**Ключевые слова:** кафедра физиологии человека и животных; клеточные модели; полифенольные соединения; идентифицированные нейроны; рецепторная функция кишки.

## CURRENT TRENDS OF SCIENTIFIC RESEARCH IN PHYSIOLOGY DEPARTMENT: CELLULAR AND SYSTEMIC APPROACH

V. A. KOSTYUK<sup>a</sup>, A. I. POTAPOVICH<sup>a</sup>, A. ALBUHAYDAR<sup>a</sup>, S. A. RUTKEVICH<sup>a</sup>, H.-A. HRUSH<sup>a</sup>,  
K. M. LIUZINA<sup>a</sup>, A. V. SIDOROV<sup>a</sup>, M. SHAHRANI<sup>a</sup>, A. ELRAHAL<sup>a</sup>, A. G. CHUMAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Belarusian State University, Nezavisimosti avenue, 4, 220030, Minsk, Republic of Belarus

New means of skin protection and treatment of the skin diseases were created on the basis of fundamental research revealing the molecular mechanisms underlying the biological activity of natural polyphenolic compounds in relationship between their structure and properties. Cellular models for screening of potential agents for chemoprophylaxis and therapy, among the substances with anti-inflammatory and photoprotective action, were developed and tested. Electrical properties of identified neurons membrane were modifying during ageing and in chemical stress conditions. Evidence for receptor function transformation in bowel after short-term hypoxia and chronic use of antibiotics and mechanisms their underlined were obtained.

**Key words:** cellular models; polyphenolic compounds; identified neurons; bowel's reception.

Кафедра физиологии человека и животных в Белорусском государственном университете была открыта в 1922 г. в составе природоведческого отделения педагогического факультета. С первых лет деятельности ею руководил профессор Л. П. Розанов (одновременно заведовал кафедрой нормальной физиологии медицинского факультета).

Стажировка профессора Л. П. Розанова в лаборатории И. П. Павлова в Ленинграде оказала большое влияние на научную направленность кафедры: экспериментальные исследования были посвящены главным образом физиологии пищеварения, деятельности желудочных и поджелудочной желез, роли желчи в переваривании белков панкреатическим соком, значению витаминов в обмене веществ и развитии животных, влиянию тиреоидина на функцию коры головного мозга, вопросам локализации мозговых функций. Профессор Л. П. Розанов положил начало развитию физико-химического направления в отечественной физиологии. Сегодня мы бы назвали это направление точной физиологией: после пребывания Л. П. Розанова в научной командировке в Германии (1928) и работы его у известного биохимика и физиолога Э. Абдергальдена научная тематика кафедры приобретает биохимическую и физико-химическую направленность.

С 1935 г. кафедру возглавлял профессор И. А. Ветохин. В этот период проводились исследования в области физиологии пищеварения и физиологии сердечно-сосудистой системы, в частности касающиеся «периферических сердец». И. А. Ветохин вошел в историю физиологии как автор крупного открытия в области сравнительной физиологии возбудимых тканей. Им была доказана зависимость частоты сокращений краевого органа медуз от температуры, а также возможность циркуляции возбуждения по нервным и мышечным элементам указанного органа без декремента. Эти наблюдения созвучны сегодняшним исследованиям природы автоматизма в водителях ритма и близки современным представлениям о волновых процессах в возбудимых тканях («кальциевые волны»).

В конце 1940-х – начале 1950-х гг. на кафедре под руководством (1955–1972) профессора Г. С. Юньева были развернуты экспериментальные исследования в области эволюционной нейрофизиологии и кардиологии, широко стали использоваться электрофизиологические методы исследования. Г. С. Юньев детально изучил физиологическое действие на сердечно-сосудистую систему и мускулатуру электрического тока низкой частоты и одиночных стимулов. Результаты легли в основу предложенного им эффективного метода прекращения фибрилляции сердца, наступающей при экспериментальной электротравме и некоторых других условиях с помощью конденсаторного разряда. В результате был разработан принцип дефибрилляции, близкий к используемому в современных аппаратах – дефибрилляторах. В БГУ Г. С. Юньев развернул работу в области сравнительной физиологии, в которой активно участвовали не только преподаватели, научные сотрудники, но и студенты.

С 1975 по 1977 г. кафедру возглавлял профессор В. Н. Калюнов, укрепивший связи подразделения с Институтом физиологии Национальной академии наук Беларуси. Были инициированы исследования структурно-функциональной организации вегетативных ганглиев, доказаны их рецепторная функция и интегративная роль в регуляции висцеральных функций организма. В. Н. Калюнов является одним из пионеров и признанных лидеров в области изучения физиологической роли пептидных факторов роста (нейротрофинов). Еще в начале 1970-х гг. им были получены экспериментальные факты, свидетельствующие о сигнальной роли внеклеточного аденозинтрифосфата в регуляции функций висцеральных органов, что предвосхитило нынешний всплеск исследований в этой области.

Научные интересы коллектива кафедры с 1977 г. включают и исследования патофизиологических процессов, сопровождающих гипоксию тканей, и поиск фармакологических средств противогипоксического действия. Инициировал и возглавил эту работу профессор Е. Ф. Лунец, который также является организатором научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) биоэнергетики (сегодня – НИЛ физиологии при кафедре физиологии человека и животных). В последующем Е. Ф. Лунец, нынешний заведующий НИЛ доктор химических наук В. А. Костюк и сотрудники лаборатории практически первыми в Советском Союзе начали исследования в области свободнорадикальной биологии и медицины. В течение 10 лет было синтезировано более 15 соединений на основе о-бензохинона, обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием.

В 1985–1991 гг. коллективом кафедры руководил доцент В. Т. Шалатонин, под началом которого были проведены комплексные исследования экспериментальных патологических процессов в миокарде, протестированы вещества, обладающие эффективным антиаритмическим действием. В. Т. Шалатонин заложил основы современного стиля учебного процесса на кафедре, разработал структуру и методики малого и большого практикумов. На этот же период приходится становление еще одного научного направления – клеточной нейробиологии, начатого Л. Л. Морозом (ныне – профессор нейронаук, зоологии и химии Флоридского университета, США) и сотрудниками (Д. Ю. Будько, С. С. Рубахин). С 1991 по 2003 г. кафедрой заведовал академик НАН Беларуси и РАМН, профессор В. Н. Гурин (в 2003–2007 гг. – профессор кафедры). Под его руководством были проведены исследования по термифизиологии, а также начато систематическое изучение физиологической роли монооксида азота.

В деятельности сотрудников кафедры физиологии человека и животных и лаборатории физиологии доминировали два ключевых направления: клеточный и системный подходы к анализу разнообразных функций организма.

В соответствии с первым развивались исследования клеточной биологии и физиологии. В последние годы в различных научных центрах ведется разработка новых нетоксичных и гипоаллергенных солнцезащитных композиций [1–4]. Большой интерес представляют растительные полифенольные соединения (РПС). В значительной степени этот интерес обусловлен тем обстоятельством, что физиологическая функция многих РПС заключается в защите кожи от воздействия ультрафиолетового излучения (УФИ), и эта функция реализуется благодаря тому, что они являются эффективными химическими фильтрами, избирательно поглощающими вредное излучение. Кроме того, РПС могут ингибировать негативные процессы, развивающиеся в коже, в первую очередь в кератиноцитах, после воздействия солнечного УФИ.

Солнцезащитное действие природных полифенолов обусловлено их оптическими свойствами. Солнцезащитный фактор (SPF) показывает, насколько увеличивает продолжительность безопасного солнечного воздействия на кожу использование защитных средств. Для предварительной оценки эффективности солнцезащитных средств широко используют методы *in vitro*, основанные на измерении поглощения или пропускания УФИ пленками солнцезащитных продуктов или их разбавленными растворами. В табл. 1 приведены результаты определения SPF 15 природных полифенольных соединений в сравнении с широко используемым в солнцезащитной косметике стандартным химическим фильтром – бензофеноном 3.

Значения SPF и коэффициента УФ-А/УФ-В исследованных РПС

№ п/п	РПС	SPF	
		При содержании РПС в условном креме	
		250 ммоль/л	10 %
1	Бензофенон 3	4,99 ± 0,10	8,75 ± 0,12
2	Морин	2,63 ± 0,08	3,48 ± 0,12
3	Эпикатехин	0,10 ± 0,02	0,14 ± 0,04

№ п/п	РПС	SPF	
		При содержании РПС в условном креме	
		250 ммоль/л	10 %
4	Рутин	5,25 ± 0,13	3,44 ± 0,16
5	Халкон	8,15 ± 0,14	15,67 ± 0,17
6	Силибин	6,44 ± 0,14	5,34 ± 0,16
7	Кризин	1,62 ± 0,07	2,55 ± 0,07
8	Цианидин хлорид	4,93 ± 0,12	6,11 ± 0,15
9	Кемпферол	4,0 ± 0,15	5,59 ± 0,18
10	Ресвератрол	11,98 ± 0,11	21,02 ± 0,11
11	Вербаскозид	8,25 ± 0,09	5,29 ± 0,09
12	Леонтоподиевая кислота	11,83 ± 0,12	6,79 ± 0,12
13	Кверцетин	4,31 ± 0,10	5,71 ± 0,12
14	Феруловая кислота	7,15 ± 0,30	14,74 ± 0,60
15	Акацетин	4,86 ± 0,22	6,85 ± 0,19
16	Байкалеин	3,65 ± 0,12	5,41 ± 0,12

Облучение кератиноцитов субтоксичной дозой УФФИ приводит к существенному увеличению экспрессии мРНК таких провоспалительных медиаторов, как фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкины IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, а также к возрастанию экспрессии мРНК индуцибельного фермента простагландинсинтетаза 2 (COX2) (рис. 1, а). Установлено, что все исследованные РПС, добавленные к клеткам сразу после воздействия УФФИ, существенно снижают экспрессию мРНК провоспалительных медиаторов, а наиболее сильное противовоспалительное действие оказывал кверцетин.

Как следует из данных, приведенных на рис. 1, б, воздействие УФФИ на нормальные кератиноциты человека приводит к существенному увеличению продукции и выделению в культуральную среду TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-8. Исследованные РПС, добавленные к клеткам сразу после воздействия УФФИ, ингибируют этот процесс.

Известно, что монооксид азота играет важную регуляторную роль в развитии воспаления. Установлено, что продукция NO в кератиноцитах увеличивается в два раза в течение первого часа после УФ-облучения, однако исследованные РПС не оказывали существенного воздействия на этот процесс. Повышение внутриклеточного уровня NO ведет к образованию целого ряда токсичных интермедиатов, одним из которых является пероксинитрит, образующийся в результате взаимодействия монооксида азота и анион-радикала кислорода. Установлено, что УФ-облучение кератиноцитов приводит к достоверному увеличению внутриклеточного содержания пероксинитрита в первые 60 мин после прекращения воздействия УФФИ. Кверцетин, ресвератрол и вербаскозид, добавленные к клеткам сразу после воздействия УФФИ, не только полностью ингибировали этот процесс, но и снижали внутриклеточное содержание пероксинитрита ниже базального уровня.

Таким образом, с использованием современных технологий удалось разработать и апробировать клеточные модели, позволяющие выявить и оценить специфическую активность потенциальных средств для химиопрофилактики и терапии среди веществ, обладающих противовоспалительным и фотопротекторным действием.

На базе фундаментальных исследований, раскрывающих молекулярные механизмы, лежащие в основе биологической активности природных полифенольных соединений, и закономерности, определяющие зависимость между их структурой и свойствами, разработаны инновационные подходы к созданию новых средств защиты и лечения повреждений кожи, возникших под влиянием УФФИ. Среди исследованных соединений выявлен целый ряд химических УФ-фильтров, способных эффективно поглощать УФФИ в диапазонах А и В, сохраняя при этом свою структуру и фотопротекторные свойства. РПС, добавленные сразу после воздействия УФФИ, существенно уменьшают воспалительный и редокс-ответы клеток кожи, вызванные воздействием УФ-облучения. РПС могут быть важным компонентом лечебно-профилактической косметики, разрабатываемой для ухода за кожей при интенсивном солнечном воздействии.

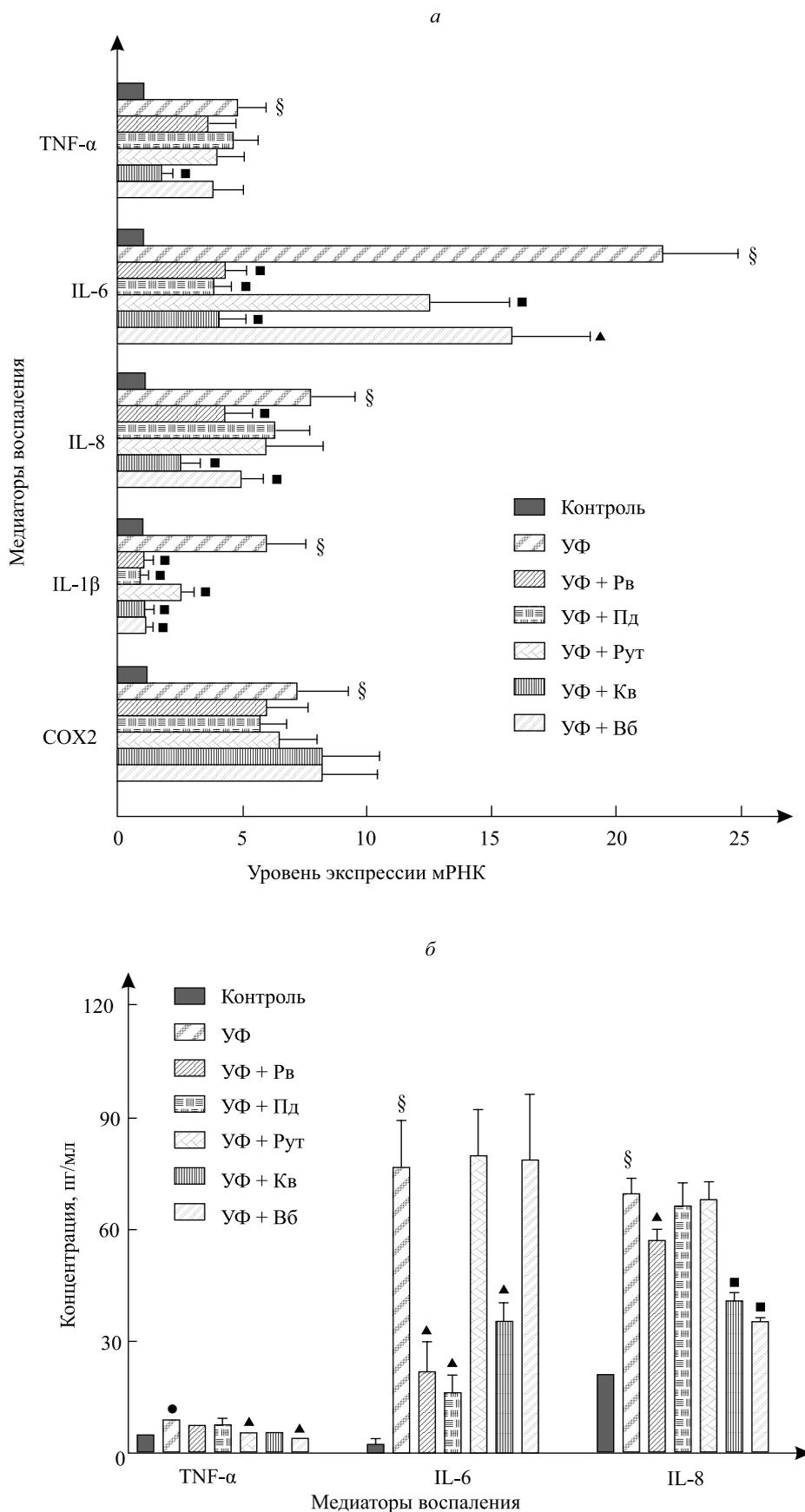


Рис. 1. Уровень экспрессии мРНК через 6 ч (а) и содержание цитокинов в культуральной среде через 18 ч (б) после воздействия УФИ (УФА 1,0 Дж/см<sup>2</sup> + УФВ 0,1 Дж/см<sup>2</sup>) в отсутствие и в присутствии РПС: ресвератрол, полидатин, кверцетин – 10 мкмоль/л, рутин, вербаскозид – 50 мкмоль/л.

● –  $p < 0,05$  vs контроль; § –  $p < 0,001$  vs контроль; ▲ –  $p < 0,05$  vs УФ; ■ –  $p < 0,01$  vs УФ

Системный подход применяется при анализе функционирования нервных сетей. Для оценки функционального состояния нервных клеток широко используются микроэлектродные методы исследования, позволяющие оценить изменение электрических характеристик мембраны [5], в том числе вольт-амперной характеристики (ВАХ), отражающей зависимость входного сопротивления клетки (т. е. способность мембраны препятствовать протеканию электрического тока) от мембранного потенциала. У невозбудимых клеток входное сопротивление, как правило, постоянно и не зависит от мембранного потенциала. Это так называемая линейная ВАХ. У нейронов, напротив, входное сопротивление ведет себя нелинейно, оказывая меньшее сопротивление току, текущему в определенном направлении. В частности, на примере модельного нейробиологического объекта, моллюска *Lymnaea stagnalis*, было установлено, что изменение ВАХ в полимодальном нейроне ЦНС (гигантский дофаминергический нейрон правого pedalного ганглия, RPeD1) отмечается как в ходе естественных (возрастных) перестроек, так и при действии на организм чрезвычайных раздражителей (рис. 2).

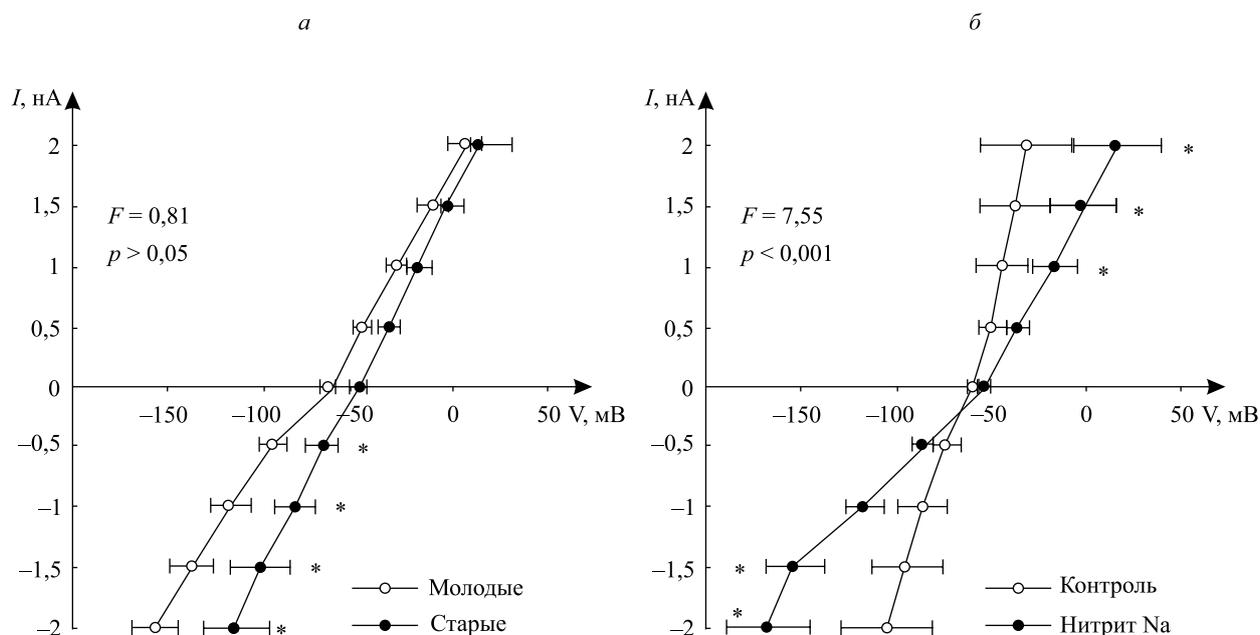


Рис. 2. Вольт-амперная характеристика мембраны нейрона RPeD1:

а – возрастные изменения; б – в условиях действия  $\text{NaNO}_2$ .

Данные представлены в виде  $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$ . Указано значение  $F$  (критерий Фишера), уровня значимости  $p$  для дисперсионного анализа при повторных измерениях (*repeated measures ANOVA*).

Для отдельных точек графика: \* – достоверные отличия данных двух выборок ( $p < 0,05$ )

В частности, для моллюсков старшей возрастной группы (масса –  $8,9 \pm 0,3$  г, расчетный возраст –  $53 \pm 4$  нед.,  $n = 8$ ) отмечен сдвиг кривой ВАХ вправо в области отрицательных токов по сравнению с молодыми особями (масса –  $2,3 \pm 0,2$  г, расчетный возраст –  $32 \pm 2$  нед.,  $n = 8$ ). Такая выраженность аномального выпрямления, демонстрирующая меньшее сопротивление входящему (гиперполяризующему) току, способствует развитию торможения. С другой стороны, инкубация животных ( $n = 10$ ) в течение 1 сут в растворе  $\text{NaNO}_2$  концентрацией 10 ммоль/л приводит к разнонаправленному сдвигу частей ВАХ по сравнению с контрольной группой ( $n = 10$ ): вправо – в области положительных и влево – в области отрицательных токов. Отмеченное возрастание входного сопротивления клетки как выходящему (деполяризующему), так и входящему (гиперполяризующему) току свидетельствует о замедлении процессов возбуждения и торможения на мембранном уровне. Ранее было установлено, что изменение редокс-равновесия в нервной ткани моллюсков является одним из ключевых явлений, сопровождающих как протекание нормальных процессов жизнедеятельности, так и развитие стресса [6, 7]. В сочетании с известной чувствительностью нервных клеток, в том числе и у моллюсков, к действию активных форм кислорода (АФК) [8, 9] это дает основание предположить, что наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены возрастанием уровня свободнорадикальной нагрузки в нервной ткани и организме в целом. При этом в качестве основных мишеней действия АФК следует рассматривать мембранные структуры (белки ионных каналов), обеспечивающие формирование и генерацию электрических сигналов нервными клетками.

Кроме результатов в области клеточной физиологии, получены доказательства существенной трансформации рецепторной функции кишечника после кратковременной гипоксии или длительного приема антибиотиков. Применены электрофизиологические и фармакологические методы, для регистрации и анализа нейрограмм использовали аппаратно-программный комплекс «Нейрон-Спектр-4». Данные обработаны статистически с использованием *t*-критерия Стьюдента для малых выборок. Различия считались достоверными при  $p \leq 0,05$ .

В течение последнего десятилетия накопились сведения о роли интегративных систем организма (в том числе нервной, иммунной, эндокринной систем кишечника) в регуляции концентрации нутриентов в крови [10–18]. Доказано существование аналогичных для ЦНС медиаторов и регуляторов, а именно: нейроактивных аминокислот, ряда пептидных гормонов, газообразных медиаторов (монооксид азота), в том числе самих молекул нутриентов [19–23].

Важнейшим фактором патогенеза различных критических состояний организма является гипоксия, которая приводит к выраженным расстройствам функционирования энергетических систем клетки. Эти нарушения нередко играют ведущую роль в развитии необратимых изменений при экстремальных состояниях [24]. Гипоксические состояния часто провоцируют развитие боли, что характерно для сердца или кишечника [25].

Гемическая форма гипоксии является нередкой в патофизиологической и неврологической практике. В лабораторных условиях ее вызывают введением в организм окислителей, способных необратимо связываться с гемоглобином крови, чаще всего нитритом натрия [26]. Нелетальные дозы нитрита натрия способны вызывать преходящую ишемию нервной ткани. Формирование висцеросоматических и соматовисцеральных рефлекторных реакций в отдаленные сроки после такого воздействия в литературе практически не проанализировано. На кафедре исследовано влияние введенного внутривентриально нитрита натрия на рецепторную и моторную функции кишки. Было установлено, что импульсация чувствительных нервных проводников в блуждающем нерве у животных контрольной группы отличалась стабильностью –  $24,5 \pm 1,7$  имп./с при условии поддержания температурного оптимума  $37,0\text{--}37,5$  °С и необходимой глубины наркоза. Через 20 мин после введенного внутривентриально нитрита натрия (100 мг/кг) частота центростремительной сигнализации упала до  $18,8 \pm 3,8$  имп./с, реакция глюкорецепторов на фоне гипоксии – рост импульсации до  $27,4 \pm 4,1$  имп./с. Следовательно, при острой гемической гипоксии рецепторная функция сохраняется, однако в ослабленном виде.

Литературные источники располагают современными доказательствами причастности микробных метаболитов, продуцируемых кишечной микрофлорой (среди которых идентифицированы глутамат, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)) к формированию рефлекторных реакций на уровне ЦНС [27–31]. Накапливаются сведения о том, что микробиота может быть вовлечена в развитие и функционирование всех звеньев периферической нервной системы, включая кишечные нервные сплетения [32]. Становится очевидным, что она играет важную роль в поддержании сенсорной и моторной функций кишечника через взаимодействие с ЦНС. Это влияние происходит как через взаимодействие с рецепторами эпителиальных клеток, так и напрямую – через стимуляцию нейронов симпатической нервной системы после увеличения кишечной проницаемости [33].

Проведено исследование особенностей реализации афферентной активности брыжеечного нерва крысы в ответ на предъявление субстратной нагрузки в условиях длительного приема антибиотика линкомицина. Способ его введения заимствован из литературы [34]. После окончания приема антибиотиков выполнялись острые опыты, которые проводились под уретановым наркозом (1 г/кг внутривентриально).

Регистрация афферентной активности брыжеечного нерва в условиях острого опыта позволила установить достоверное различие амплитуды и частоты осцилляций у крыс контрольной и опытной групп. У животных, получающих линкомицин, частота была значительно ниже (в 2,5–3 раза,  $p < 0,01$ ), чем в контроле (рис. 3, а, I, б, I).

Введение 40 % раствора глюкозы в просвет двенадцатиперстной кишки в контрольной группе (рис. 3, а) приводило к росту амплитуды и частоты импульсов в волокнах брыжеечного нерва. Последняя к 30-й мин примерно в 2 раза превышала фоновое значение (от  $24 \pm 6$  имп./с до  $42 \pm 8$  имп./с). Введение глюкозы в кишку крысам, получавшим линкомицин (рис. 3, б), также сопровождалось увеличением частоты афферентной активности нерва.

В отдельных сериях опытов животным обеих групп вводили аминокислоты, которые не только используются в организме для пластического обмена, но и являются сигнальными молекулами (глутаминовая, глицин и ГАМК). Введение раствора глутамата натрия (20 мг в 0,5 мл) в кишку крысам, получавшим линкомицин, так же, как и в контрольной группе, вызывало усиление активности афферентов нерва. Введение раствора ГАМК (10 мг в 0,3 мл) в кишку крысам опытной группы приводило к угнетению активности чувствительных проводников. Введение раствора глицина (20 мг в 0,3 мл) в кишку крысам, получавшим линкомицин, не сопровождалось значимым эффектом.

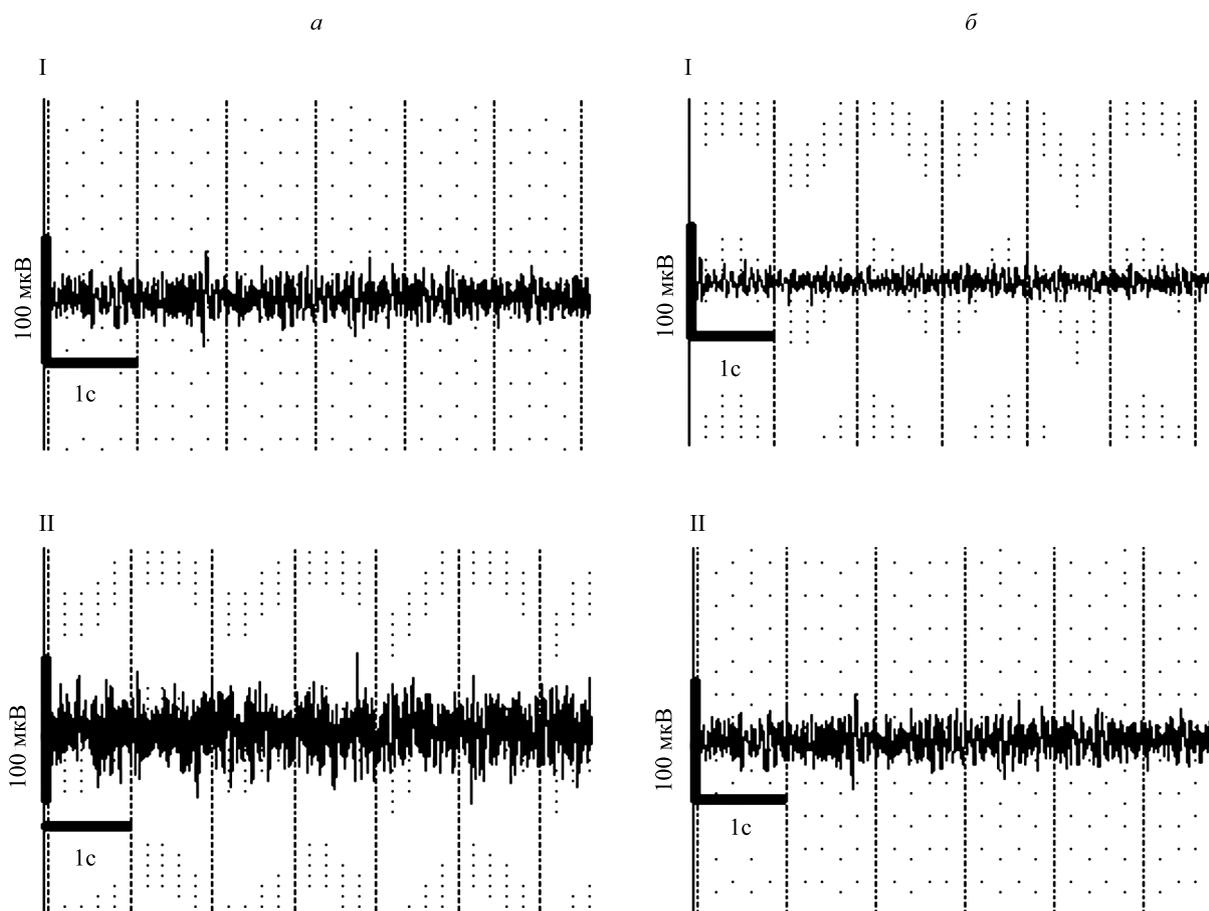


Рис. 3. Примеры афферентной активности брыжеечного нерва у крыс контрольной (а) и опытной (б) групп. I – исходная нейрограмма, II – нейрограмма через 35 мин после интрадуоденального введения глюкозы (40 % раствор, 0,3 мл)

Таким образом, длительное употребление (10–14 дней) линкомицина крысами сопровождается угнетением афферентной импульсации брыжеечного нерва (примерно в 3 раза по сравнению с контролем). Введение нутриентов (глюкозы и аминокислот) в просвет двенадцатиперстной кишки в условиях длительного приема линкомицина характеризуется достоверно менее выраженной реакцией со стороны афферентных волокон брыжеечного нерва по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют об угнетении рецепторной функции кишечника у крыс, получавших линкомицин в течение 10–14 дней.

Таким образом, в последние годы исследования сотрудников кафедры и лаборатории физиологии фокусировались на стержневых вопросах современной нейробиологии и клеточной физиологии, не оставляя в стороне и классический системный подход [25]. Были получены новые материалы, вошедшие в несколько кандидатских, а также докторскую диссертацию, в две монографии. Сведения использовались при подготовке учебных пособий и руководств. Готовятся новые диссертации, в том числе иностранными аспирантами.

В статье представлены данные, полученные в рамках выполнения заданий государственных программ научных исследований: «Разработать и апробировать оптимальную схему применения природных полифенольных соединений в качестве средств защиты кожи от ультрафиолетового излучения» (раздел «Радиация, экология и техносфера» ГПНИ «Химические материалы и технологии, природно-ресурсный потенциал»); задание 3.10.2 (ГПНИ «Конвергенция – 2020»); задание 1.08 «Фундаментальные и прикладные науки – медицине»; «Сенсорная рецепция нутриентов в тонком кишечнике после транзиторной гипоксии и длительного приема антибиотиков» (ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», 2011–2015 гг.).

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК (REFERENCES)

1. Коркина Л., Пасторе С., К. де Люка, Костюк В. Растительные полифенолы и их использование с целью коррекции гормонального дисбаланса в коже // Гормональные проблемы кожи. Сер. Моя специальность – косметология / под общ. ред. Е. И. Эрнандес. М., 2013.

2. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Lulli D., Stancato A., de Luca C., Pastore S., Korkina L. Modulation of Human Keratinocyte Responses to Solar UV by Plant Polyphenols as a Basis for Chemoprevention of Non-Melanoma Skin Cancers // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20, № 7. P. 869–879 [Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Lulli D., Stancato A., de Luca C., Pastore S., Korkina L. Modulation of Human Keratinocyte Responses to Solar UV by Plant Polyphenols as a Basis for Chemoprevention of Non-Melanoma Skin Cancers. *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20, No. 7. P. 869–879 (in Engl.)].

3. Lulli D., Potapovich A., Kostyuk V., Dal Toso R., de Luca C., Pastore S., Korkina L. Anti-Inflammatory Effects of Concentrated Ethanol Extracts of Edelweiss (*Leontopodium alpinum* Cass.) Callus Cultures towards Human Keratinocytes and Endothelial // *Mediators Inflamm.* 2012, ID 498373. DOI: 10.1155/2012/498373 [Lulli D., Potapovich A., Kostyuk V., Dal Toso R., de Luca C., Pastore S., Korkina L. Anti-Inflammatory Effects of Concentrated Ethanol Extracts of Edelweiss (*Leontopodium alpinum* Cass.) Callus Cultures towards Human Keratinocytes and Endothelial. *Mediators Inflamm.* 2012, ID 498373. DOI: 10.1155/2012/498373 (in Engl.)].

4. Potapovich A. I., Kostyuk V. A., Kostyuk T. V., de Luca C., Korkina L. G. Effects of pre- and post-treatment with plant polyphenols on human keratinocyte responses to solar UV // *Inflamm. Res.* 2013. Vol. 62. P. 773–780 [Potapovich A. I., Kostyuk V. A., Kostyuk T. V., de Luca C., Korkina L. G. Effects of pre- and post-treatment with plant polyphenols on human keratinocyte responses to solar UV. *Inflamm. Res.* 2013. Vol. 62. P. 773–780 (in Engl.)].

5. Сидоров А. В. Физиология межклеточной коммуникации. Минск, 2008.

6. Сидоров А. В., Маслова Г. Т. Состояние антиокислительной защиты в центральных нервных ганглиях моллюска *Lymnaea stagnalis* при модуляции активности NO-ергической системы // *Журн. эволюц. биохим. и физиол.* 2008. Т. 44, № 5. С. 453–458 [Sidorov A. V., Maslova G. T. Sostoyanie antiokislitel'noi zashchity v tsentral'nykh nervnykh gangliyakh mollyuska *Lymnaea stagnalis* pri modulyatsii aktivnosti NO-ergicheskoi sistemy = State of antioxidative protection in central nervous of the mollusk *Lymnaea stagnalis* at modulation of activity of the NO-ergic system. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii.* 2008. Vol. 44, No. 5. P. 453–458 (in Russ.)].

7. Сидоров А. В., Маслова Г. Т. Состояние антиокислительной защиты в центральных нервных ганглиях моллюска *Lymnaea stagnalis* при разных температурах окружающей среды // *Новости мед.-биол. наук.* 2008. № 1/2. С. 74–78 [Sidorov A. V., Maslova G. T. Antioxidant defense in the central nervous ganglions of mollusk *Lymnaea stagnalis* at different environmental temperatures. *News Biomed. Sci.* 2008. No. 1–2. P. 74–78 (in Russ.)].

8. Сидоров А. В. Влияние пероксида водорода на электрическую активность нейронов локомоторной сети моллюска *Lymnaea stagnalis* // *Новости мед.-биол. наук.* 2009. № 1/2. С. 25–30 [Sidorov A. V. Effect of hydrogen peroxide on electrical activity of locomotory network neurons within mollusk *Lymnaea stagnalis*. *News Biomed. Sci.* 2009. No. 1–2. P. 25–30 (in Russ.)].

9. Sidorov A. V. Effect of hydrogen peroxide on electrical coupling between identified *Lymnaea* neurons // *Invertebr. Neurosci.* 2012. Vol. 12, № 1. P. 63–68 [Sidorov A. V. Effect of hydrogen peroxide on electrical coupling between identified *Lymnaea* neurons. *Invertebr. Neurosci.* 2012. Vol. 12, No. 1. P. 63–68 (in Engl.)].

10. Alison M. J. Buchan. Nutrient Tasting and Signaling Mechanisms in the Gut. III. Endocrine cell recognition of luminal nutrients // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999. Vol. 277. P. 1103–1107 [Alison M. J. Buchan. Nutrient Tasting and Signaling Mechanisms in the Gut. III. Endocrine cell recognition of luminal nutrients. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 1999. Vol. 277. P. 1103–1107 (in Engl.)].

11. Conigrave A. D., Brown E. M. Taste receptors in the gastrointestinal tract. L-amino acid sensing by calcium-sensing receptors: implications for GI physiology // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. Vol. 291. P. 753–761 [Conigrave A. D., Brown E. M. Taste receptors in the gastrointestinal tract. L-amino acid sensing by calcium-sensing receptors: implications for GI physiology. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. Vol. 291. P. 753–761 (in Engl.)].

12. David E. Cummings and Joost Overduin Gastrointestinal regulation of food intake // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, № 1. P. 13–23 [David E. Cummings and Joost Overduin Gastrointestinal regulation of food intake. *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, No. 1. P. 13–23 (in Engl.)].

13. Hofer D., Jons T., Kraemer J., Drenckhahn D. From Cytoskeleton to Polarity and Chemoreception in the Gut Epithelium // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 859. P. 75–84 [Hofer D., Jons T., Kraemer J., Drenckhahn D. From Cytoskeleton to Polarity and Chemoreception in the Gut Epithelium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998. Vol. 859. P. 75–84 (in Engl.)].

14. Dyer J., Vayro S., Shirazi-Beechey S. P. Mechanism of glucose sensing in the small intestine // *Biochem. Soc. Trans.* 2003. Vol. 31, № 6. P. 1140–1142 [Dyer J., Vayro S., Shirazi-Beechey S. P. Mechanism of glucose sensing in the small intestine. *Biochem. Soc. Trans.* 2003. Vol. 31, No. 6. P. 1140–1142 (in Engl.)].

15. Hofer D., Puschel B., Drenckhahn D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of  $\alpha$ -gustducin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 6631–6634 [Hofer D., Puschel B., Drenckhahn D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of  $\alpha$ -gustducin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 6631–6634 (in Engl.)].

16. Ritter R. C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food // *Physiol. Behav.* 2004. Vol. 81. P. 249–273 [Ritter R. C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. *Physiol. Behav.* 2004. Vol. 81. P. 249–273 (in Engl.)].

17. Sbarbati A., Osculati F. The taste cell-related diffuse chemosensory system // *Prog. Neurobiol.* 2005. Vol. 75. P. 295–307 [Sbarbati A., Osculati F. The taste cell-related diffuse chemosensory system. *Prog. Neurobiol.* 2005. Vol. 75. P. 295–307 (in Engl.)].

18. Sudo N., Dinan T., Taylor V. H., Bienenstock J. Mood and gut feelings // *Brain Behav Immun.* 2010. Vol. 24, № 1. P. 9–16 [Sudo N., Dinan T., Taylor V. H., Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun.* 2010. Vol. 24, No. 1. P. 9–16 (in Engl.)].

19. Cota D., Proulx K., Smith K. A., Kozma S. C., Thomas G., Woods S. C., Seeley R. J. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake // *Sci.* 2006. Vol. 312. P. 927–930 [Cota D., Proulx K., Smith K. A., Kozma S. C., Thomas G., Woods S. C., Seeley R. J. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Sci.* 2006. Vol. 312. P. 927–930 (in Engl.)].

20. Lam C. K., Chari M., Wang P. Y. Central lactate metabolism regulates food intake // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 295. P. 491–496 [Lam C. K., Chari M., Wang P. Y. Central lactate metabolism regulates food intake. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 295. P. 491–496 (in Engl.)].

21. Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., Kim Y. B., Lee A., Xue B., Mu J., Fougelle F., Ferré P., Birnbaum M. J., Stuck B. J., Kahn B. B. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus // *Nature.* 2004. Vol. 428. P. 569–574 [Minokoshi Y., Alquier T., Furukawa N., Kim Y. B., Lee A., Xue B., Mu J., Fougelle F., Ferré P., Birnbaum M. J., Stuck B. J., Kahn B. B. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature.* 2004. Vol. 428. P. 569–574 (in Engl.)].

22. *Obici S., Zhang B. B., Karkani G., Rossetti L.* Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production // *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 1376–1382 [Obici S., Zhang B. B., Karkani G., Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat. Med.* 2002. Vol. 8. P. 1376–1382 (in Engl.)].

23. *Wolfgang M. J., Lane M. D.* Control of energy homeostasis: role of enzymes and intermediates of fatty acid metabolism in the central nervous system // *Annu. Rev. Nutr.* 2006. Vol. 26. P. 23–44 [Wolfgang M. J., Lane M. D. Control of energy homeostasis: role of enzymes and intermediates of fatty acid metabolism in the central nervous system. *Annu. Rev. Nutr.* 2006. Vol. 26. P. 23–44 (in Engl.)].

24. *Шумилова Т. Е., Смирнов А. Г., Шерешков В. И., Федорова М. А., Ноздрачев А. Д.* Электрическая активность и циркуляторные эффекты нитрита в головном мозге крысы // *Изв. РАН. Сер. биол.* 2015. № 2. С. 180–186 [Shumilova T. E., Smirnov A. G., Shereshkov V. I., Fedorova M. A., Nozdrachev A. D. Electrical activity and circulatory effects of nitrite in the rat brain. *Izv. Ross. Akad. Nauk. Ser. biologicheskaya.* 2015. Vol. 2. P. 180–186 (in Russ.)].

25. *Чумак А. Г., Руткевич С. А., Каравай Т. В.* Возбуждение и торможение интероцептивных рефлекторных реакций. Минск, 2014.

26. *Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Реутов В. П.* Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // *Биохимия.* 2000. Т. 65, № 4. С. 485–503 [Men'shikova E. B., Zenkov N. K., Reutov V. P. Oksid azota i NO-sintazy v organizme mlekopitayushchikh pri razlichnykh funktsional'nykh sostoyaniyakh = Nitric oxide and NO-synthases in mammals in different functional states. *Biokhimiya.* 2000. Vol. 65, No. 4. P. 485–503 (in Russ.)].

27. *Cani P. D., Delzenne N. M.* Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2007. Vol. 10, № 6. P. 729–734 [Cani P. D., Delzenne N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2007. Vol. 10, No. 6. P. 729–734 (in Engl.)].

28. *Goodman A. L., Gordon J. I.* Our unindicted coconspirators: human metabolism from a microbial perspective // *Cell Metab.* 2010. Vol. 12, № 2. P. 111–116 [Goodman A. L., Gordon J. I. Our unindicted coconspirators: human metabolism from a microbial perspective. *Cell Metab.* 2010. Vol. 12, No. 2. P. 111–116 (in Engl.)].

29. *Jacobs D. M., Gaudier E., van Duynhoven J., Vaughan E. E.* Non-digestible food ingredients, colonic microbiota and the impact on gut health and immunity: a role for metabolomics // *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10, № 1. P. 41–54 [Jacobs D. M., Gaudier E., van Duynhoven J., Vaughan E. E. Non-digestible food ingredients, colonic microbiota and the impact on gut health and immunity: a role for metabolomics. *Curr. Drug Metab.* 2009. Vol. 10, No. 1. P. 41–54 (in Engl.)].

30. *Neish A. S.* Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136, № 1. P. 65–80 [Neish A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136, No. 1. P. 65–80 (in Engl.)].

31. *Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A.* Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 6, № 5. P. 306–314 [Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 6, No. 5. P. 306–314 (in Engl.)].

32. *Hsiao W. W., Metz C., Singh D. P., Roth J.* Microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008. Vol. 37, № 4. P. 857–871 [Hsiao W. W., Metz C., Singh D. P., Roth J. Microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2008. Vol. 37, No. 4. P. 857–871 (in Engl.)].

33. *Ford A. C., Spiegel B. M., Jalley T. N., Talley N. J., Moayyedi P.* Small intestinal bacterial overgrowth in irritable Bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7, № 12. P. 1279–1286 [Ford A. C., Spiegel B. M., Jalley T. N., Talley N. J., Moayyedi P. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable Bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7, No. 12. P. 1279–1286 (in Engl.)].

34. *Левицкий А. П., Цисельский Ю. В., Ходаков И. В.* Дисбиотические и провоспалительные эффекты сахарной нагрузки (экспериментальное исследование) // *Международ. эндокринолог. журн.* 2009. Т. 23, № 5. С. 137–141 [Levitskii A. P., Tsisel'skii Yu. V., Khodakov I. V. Disbioticheskie i provospalitel'nye efekty sakharnoi nagruzki (eksperimental'noe issledovanie). *Mezhdunar. endokrinologicheskii zhurnal.* 2009. Vol. 23, No. 5. P. 137–141 (in Russ.)].

Статья поступила в редколлегию 22.06.2016.  
Received by editorial board 22.06.2016.