

введения исследуемых ЛС мышам в дозах 3750 МЕ/кг и 5000 МЕ/кг у них отмечались угнетение общего состояния и замедленная двигательная активность, в редких случаях – боковое положение. В течение 1 часа указанные клинические признаки интоксикации исчезали и не проявлялись до окончания периода наблюдений. Гибель кроликов после внутривенного введения ЛС во всем диапазоне исследуемых доз отсутствовала, в связи с чем дальнейшее увеличение дозы исследуемых ЛС было признано нецелесообразным, поскольку максимально допустимая для кроликов доза была превышена в 2,5 раза. Не было установлено негативного влияния нарастающих дозировок исследуемых ЛС на изменение массы тела обоих видов животных. Также не отмечено развитие макроскопических изменений со стороны тимуса, сердца, легких, печени, почек, надпочечников, головного мозга, селезенки и нижнечелюстных лимфатических узлов в комплексе со слюнной железой, которые были обычной окраски и консистенции.

Выводы. При внутривенном введении ЛС ФК и ЛС ФФ LD₅₀ для мышей составила 11976,22±2256,81 МЕ/кг и 5291,40±636,12 МЕ/кг соответственно; для кроликов, в связи с отсутствием гибели животных, LD₅₀ установлена не была. Данные ЛС можно рассматривать как относительно безвредные и рекомендовать для дальнейшего проведения клинических испытаний.

Искаков Н.Г., Зверева Е.Н., Аникина Т.А., Зефирова Т.Л
**РОЛЬ NPY1-РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СИЛЫ И ЧАСТОТЫ
СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КРЫС**

(Научный руководитель – к.б.н., доц. Зверев А.А.)

Казанский (приволжский) федеральный университет.

Казань, Российская Федерация

Введение. Нейропептид Y (NPY) был впервые выделен в 1982 году из мозга свиньи K. Tatamoto. NPY влияет на сосудистый тонус, сердечную деятельность, оказывает трофический эффект, в частности облегчает нейрогенез и ангиогенез через различные типы метаболитных рецепторов (Y1-Y6). Y1-, Y2- и Y5-рецепторы обнаружены в эндокарде и миокарде сердца крыс.

Цель. Изучение влияния NPY на параметры изометрического сокращения препарата правого предсердия с сохранённым синусным узлом и спонтанной активностью у взрослых крыс.

Материал и методы. Исследование проведено на 100-суточных белых беспородных лабораторных крысах (n=22). В качестве наркоза

использовали 25% раствор уретана из расчета 1,2 г/кг массы животного, который вводился внутривенно, вскрывали грудную клетку, сердце извлекали и помещали в чашку Петри с оксигенизированным раствором Тироде. Сердца препарировали и изготавливали препарат правого предсердия, с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью. Препарат помещали в камеру, куда подавался термостатируемый раствор (37 ± 1 °C). Буфер Trizma использовали после оксигенации раствора для поддержания pH в пределах 7,3-7,4 (Sigma-Aldrich, США). Сократительную активность миокарда изучали с использованием на препарате правого предсердия с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью. Приготовленный препарат помещался в экспериментальную камеру объемом 10 мл. После стабилизации амплитудно-временных параметров сократительной активности подавался раствор нейропептида Y в течение 20 мин. Сначала подавался раствор в наименьшей концентрации, затем производили отмывку препарата раствором Тироде и ожидали восстановления и подавали большую концентрацию. На одном препарате изучали эффект NPУ в трех последовательно возрастающих концентрациях. Все растворы готовились в день эксперимента. Регистрацию сократительной активности миокарда при действии NPУ проводили в диапазоне концентраций 10^{-10} - 10^{-6} М. Проверку выборки на нормальное распределение проводили во всех сериях экспериментов. Статистическую значимость эффекта исследуемого препарата по сравнению с контролем выявляли с помощью парного t-критерия Стьюдента и ANOVA. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Нейропептид Y изучали в диапазоне концентрации от 10^{-10} и 10^{-6} М. NPУ в концентрации 10^{-10} и 10^{-9} М не вызывал достоверных изменений в амплитудно-временных характеристиках изометрического сокращения правого предсердия крыс. NPУ в концентрации 10^{-8} М вызывает уменьшение частоты спонтанной активности на 12% ($p < 0,05$, $n = 8$), и силы сокращения на 7%. Увеличение концентрации до 10^{-7} М вызывает уменьшение частоты спонтанной активности и силы сокращения на 22% ($p < 0,05$, $n = 9$) и 23% ($p < 0,05$, $n = 9$) соответственно. NPУ в концентрации 10^{-6} М вызывал максимальное урежение частоты спонтанной активности (27%) и уменьшение силы сокращения (34%) полосок миокарда правого предсердия.

Выводы. NPУ вызывает дозозависимое изменение силы и частоты спонтанной активности миокарда правого предсердия крыс.

Работа выполнена в рамках реализации программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета и при под-

держке РФФИ по теме № 18-34-00567 «Влияние нейропептида Y на деятельность сердца крыс в раннем постнатальном онтогенезе».

Калинина А.Д.

**ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МОДУЛЯЦИИ
КОРОТКИМИ ПЕПТИДАМИ ВОЗБУДИМОСТИ
НОЦИЦЕПТИВНЫХ НЕЙРОНОВ**

(Научный руководитель – к.б.н. Плахова В.Б.)

Институт физиологии имени И.П. Павлова Российской академии наук
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Главную роль в кодировании ноцицептивной информации играют медленные натриевые каналы $Na_v1.8$ сенсорных нейронов. Взаимодействие агентов пептидной природы в низких (наномолярных) концентрациях с мембраной ноцицептивного нейрона приводит к снижению потенциалочувствительности каналов $Na_v1.8$ и, следовательно, к возможному анальгетическому эффекту. Ранее нами были предприняты попытки выделить из молекул эндогенного антибиотика дефенсина минимальный фрагмент в виде коротких пептидов, который был бы относительно легко синтезируем, но в то же время сохранял бы необходимый спектр физиологически важных свойств, в первую очередь, в отношении его анальгетического действия.

Цель. Исследование лиганд-рецепторного связывания субстанций пептидной природы с каналами $Na_v1.8$ по механизму «модулированного рецептора». Была проверена гипотеза о функциональной роли гуанидиновых групп аргининовых аминокислотных остатков, входящих в состав атакующих молекул и обеспечивающих ион-ионное взаимодействие с каналом при лиганд-рецепторном связывании.

Материал и методы. Объектом исследования являлись изолированные сенсорные нейроны, выделенные из дорзальных ганглиев новорожденных крысят линии *Wistar*. С помощью метода локальной фиксации потенциала («patch-clamp») изучали влияние вновь синтезированных пептидов: тетрапептида Ac-REAR-NH₂ и трипептида Ac-RRR-NH₂ на изменение потенциалочувствительности медленных натриевых каналов.

Результаты. Семейства токов натриевых каналов $Na_v1.8$ регистрировали до и после приложения тетрапептида Ac-REAR-NH₂ (100 нмоль/л) с наружной стороны мембраны сенсорного нейрона. Процесс лиганд-рецепторного связывания атакующей молекулы с медленным натриевым каналом отражается изменением величины эффективного заряда (Z_{eff}) ак-