



Казанский федеральный  
УНИВЕРСИТЕТ



к 150  
летию

кафедры физиологии  
человека и животных

## Самойловские ЧТЕНИЯ

Современные проблемы  
физиологии

# СБОРНИК ТЕЗИСОВ

Казанский федеральный университет  
Институт фундаментальной медицины и биологии  
Кафедра физиологии человека и животных  
Татарстанское отделение  
физиологического общества им. И.П. Павлова

# **Самойловские чтения**

## **Современные проблемы физиологии**

Всероссийская конференция с Международным участием  
«Самойловские чтения. Современные проблемы физиологии»  
к 150-летию кафедры физиологии человека и животных

Казань  
30 января – 1 февраля 2026 года

**Сборник тезисов**

Казань  
2026

**УДК 576.52:612**  
**ББК 28.707.3**  
**С17**

**Под общей редакцией:**  
доктора биологических наук, профессора **Г.Ф. Ситдиковой**

**Редакционная коллегия:**  
кандидат биологических наук, доцент **А.В. Яковлев**  
кандидат биологических наук, асс. **Д.М. Сорокина**

**С17 Самойловские чтения. Современные проблемы физиологии:** Всероссийская конференция с Международным участием «Самойловские чтения. Современные проблемы физиологии» к 150-летию кафедры физиологии человека и животных (Казань, 30 января – 1 февраля 2026 года). Сборник тезисов / под общ. ред.: Г.Ф. Ситдиковой. Казань: РИЦ «Школа», 2026. – 201 с.

**ISBN 978-5-00245-500-3**

Сборник включает в себя тезисы докладов участников Всероссийской конференции с Международным участием «Самойловские чтения. Современные проблемы физиологии» посвященная к 150-летию кафедры физиологии человека и животных. Материалы сборника отражают современное состояние исследований в области молекулярно-клеточной, клинической и системной физиологии и предназначены для студентов и преподавателей университетов, медицинских, педагогических и физкультурных учебных заведений, специалистов в области нормальной и патологической физиологии.

**УДК 576.52:612**  
**ББК 28.707.3**

**ISBN-978-5-00245-500-3**

© Казанский федеральный университет, 2026  
© Коллектив авторов, 2026



## Содержание

*Современные направления научных исследований кафедры физиологии человека и животных казанского университета. К 150-летию со дня основания*

Г.Ф. Ситдикова, Н.В. Звёздочкина .....	13
<i>Афферентная синаптическая передача во вкусовой почке</i>	
С.С. Колесников, А.П. Черкашин, О.А. Рогачевская, Е.Е. Копылова .....	16
<i>Влияние изменения липидного обмена на морфофункциональное состояние скелетной мускулатуры мышей mdx</i>	
А.П. Абрамова, М.Г. Соколова, Ю.И. Поляков, А.В. Киселев.....	17
<i>Связь функционального состояния системы схемы тела с уровнем освоения навыка письма детей младшего школьного возраста</i>	
Е.С. Авдеева, М.С. Сайфутдинов .....	18
<i>Валидация системы на основе AAV для Вах-опосредованной селективной абляции нейронов</i>	
Г. Алхалаби, А.А. Корягина, А.П. Большаков .....	19
<i>Эффекты донора монооксида углерода в нитроглицериновой модели мигрени у крыс</i>	
А.С. Ананьев, К.Р. Гиляздинова, К.С. Шайдуллова, Г.Ф. Ситдикова.....	20
<i>Роль Akkermansia muciniphilia и её метаболитов в социальном поведении самцов мышей линии C57BL/6</i>	
Е.А. Андреева, М.В. Морозова, Е.Н. Кожевникова.....	21
<i>Изменение синаптического входа командных нейронов оборонительного поведения виноградной улитки после формирования тревожно-подобного состояния</i>	
А.И. Арсланов, А.И. Чумарина, Х.Л. Гайнутдинов.....	22
<i>Влияние цилостазола на фиброз печени в модели животных MASLD; возможная роль в защите синусоидальных эндотелиальных клеток печени</i>	
А.Н. Арсланова, С.Р. Абдулхаков.....	24
<i>Роль PAR1-рецепторов в регуляции выживаемости гиппокампальных нейронов потомства крыс,отягощенных гестационным диабетом</i>	
И.И. Бабкина, И.Г. Савинкова, Л.Р. Горбачева.....	25
<i>Роль эндоканнабиноидов скелетных мышц в ретроградной регуляции активности моторных синапсов</i>	
О.П. Балезина, П.О. Богачева, Е.О. Тарасова.....	26
<i>Нейрофизиологические механизмы влияния иммерсивной виртуальной реальности на моторные рефлексы у человека</i>	
М. Балтин, А. Шульман, М. Никулина, Е. Виноградова, Д. Онищенко, Т. Балтина.....	27
<i>Роль мышечных и гравитационных сил в механической трансдукции костной ткани</i>	
Т.В. Балтина.....	28
<i>Влияние нейропептида окситоцина на селезенку у крыс, подвергнутых длительной стрессорной нагрузке</i>	
А.А. Бахова, Ю.В. Кашина, И.Л. Чередник.....	29
<i>Влияние характера интернет-контента на системные психофизиологические реакции человека</i>	
И.М. Башарова, Г.Г. Яфарова, П.Е. Григорьев .....	30
<i>Физиологические механизмы влияния длительного интраназального введения називина на экспрессию генов адренорецепторов в слизистой носа</i>	
А.В. Безбрызгов, Р.Р. Нигматуллина, Г.Ф. Абзалетдинова.....	32
<i>Профилактика инфекций в остеосинтезе: решетчатые интрамедуллярные спейсеры для контролируемой доставки антибиотиков</i>	
И.А. Беспалов.....	33

<i>Серотонинергические механизмы регуляции на параметры сократимости миокарда при функциональной нагрузке на легочное кровообращение у неполовозрелых крыс</i>	
Д.Ф. Билалова, Р.Р. Нигматуллина.....	34
<i>Влияние гидросульфида натрия и N-ацетил-L-цистеина на поведенческие реакции и уровень окислительного стресса у крыс с гипергомоцистеинемией в модели хронической мигрени с аурой</i>	
К.С. Богатова.....	35
<i>Клинические и экспериментальные модели в изучении вегетосоматических отношений</i>	
М.А. Богатырев, М.С. Сайфутдинов.....	36
<i>Изменение эффектов эндоканнабиноидов в моторных синапсах мышцы на фоне хронического приема аторвастатина</i>	
П.О. Богачева, Д.С. Спесивцев, Г.Ф. Закирьянова, О.П. Балезина .....	37
<i>Гомеостатическая пластичность нервно-мышечного синапса</i>	
Э.А. Бухараева.....	38
<i>Роль сероводорода в регуляции сократительной активности толстой кишки мышцы при моделировании синдрома раздраженного кишечника</i>	
Д. Бучареб, И.Ф. Шайдуллов, Д.М. Сорокина, Г.Ф. Ситдикова .....	40
<i>Оценка влияния тирамина на спонтанную нейрональную активность гиппокампа новорожденных крыс</i>	
Е.А. Васильева, А.В. Яковлев .....	41
<i>Роль <math>\delta</math>, <math>\alpha 1</math>, <math>\alpha 2</math>-АР и ХР в регуляции сердечной деятельности при нарушении функций нижних конечностей</i>	
Л.И. Вахитов, Т.Л. Зефилов, И.Г. Камалов, Э.Н. Ягутина, Е.Н. Сарафанникова, И.Х. Вахитов, А.М. Миндубаев, Д.В. Охотин, Д.С. Чистов .....	42
<i>Последствия пренатальной гипоксии проявляются во втором поколении в глюкокортикоид-зависимой дисфункции глимфатической системы и когнитивном дефиците</i>	
О.В. Ветровой, С.С. Потапова, Е.И. Тюлькова .....	43
<i>Прямые кортикальные ответы во время распространяющейся деполяризации <i>in vivo</i></i>	
Д.Е. Винокурова, Б.Р. Мингазов, Г.Ф. Закирова, А.Р. Насретдинов, Р.Н. Хазипов, А. В. Захаров .....	44
<i>Проконстрикторное влияние продуцируемых NADPH-оксидазами активных форм кислорода в артериях разных органов</i>	
О.А. Власкина, Д.К. Гайнуллина, А.А. Швецова .....	45
<i>Исследование эффективности фармакологической кардиопротекции оксидом азота в экспериментальной модели острого инфаркта миокарда</i>	
С.Е. Воронин, Е.В. Лопатина, Д.Д. Зубарев, А.В. Горбатых, К.А. Рзаева, О.А. Маричев, А.М. Радовский, А.Е. Баутин .....	46
<i>Регуляция нервно-мышечной передачи в моторных синапсах нейротрофином мозга (BDNF) и его продоменом – созревание, секреция и механизмы действия</i>	
А.Е. Гайдуков, А.И. Молчанова .....	47
<i>Неонатальная гипоксия ослабляет антиконстрикторное влияние эндотелиального оксида азота в системных артериях у крыс в раннем постнатальном периоде и во взрослом возрасте</i>	
Д.К. Гайнуллина, А.А. Швецова, И.А. Кабиольский, С.Д. Кабиольская .....	49
<i>Исследование роли серотонина и оксида азота в формировании и реконсолидации долговременной памяти на условный оборонительный рефлекс у виноградной улитки</i>	
Х.Л. Гайнутдинов, В. В. Андрианов, Т.Х. Богодвид, И.Б. Дерябина, Л.Н. Муранова .....	50
<i>Изменение барьерных свойств тощей, толстой кишки и Пейеровых бляшек крыс вследствие перенесенной пренатальной гипоксии</i>	
Д.Д. Ганке, А.А. Федорова.....	51



<i>Анализ поведенческих и биохимических коррелятов мигрени у мышей при применении соединения 12226127</i>	
А.Р. Гарифуллина, О. В. Яковлева .....	52
<i>Особенности гемограммы у детей в возрасте одного года, имевших погранично сниженные показатели неонатального скрининга на первичные иммунодефициты</i>	
Г. Ш. Гафиятуллина, Г.Б. Евдокимова, О.З. Пузикова .....	53
<i>Морфологические изменения зубчатой извилины гиппокампа при киндлинге: роль Wnt-сигнального пути</i>	
К.А. Герасимов, А.П. Большаков, Н. Дубанаева .....	54
<i>Онтогенетические аспекты иннервации сердца</i>	
А.Р. Гиззатуллин, Ф.Г. Ситдилов .....	55
<i>Влияние метил-<math>\beta</math>-циклодекстрина на капсаицин-индуцированные кальциевые ответы в нейронах тройничного ганглия</i>	
К.Р. Гилиждинова, А.С. Ананьев, А.М. Петров, Г.Ф. Ситдикова .....	56
<i>Изменение уровня свободного цитозольного кальция в клетках как показатель направленности эффектов рецепторов, активируемых протеазами</i>	
Л.Р. Горбачева .....	57
<i>Развитие окислительного стресса и гипоксии, нарушение ангиогенеза в плаценте крыс при экспериментальной гипергомоцистеинемии</i>	
А.В. Горбова, Ю. П. Милютин, И.В. Залозная, А.В. Михель, А. Д. Щербицкая, Д.С. Васильев, А.В. Арутюнян .....	59
<i>Отставленные эффекты введения секрета мезенхимальных стволовых клеток в модели неонатальной гипоксии у крыс: оценка социального поведения</i>	
Д.П. Гринчук, С.Д. Кабиольская, Т.Г. Малеева .....	60
<i>BDNF в мозге суслика <i>Spermophilus ruggatus</i> в периоде гибернации и при искусственном выходе из нее</i>	
Г.Е. Громова .....	61
<i>Влияние тревожности, вызванной дигидропиримидиназой подобным белком 2, на принятие решения у крыс</i>	
Ш.М. Гулиева, А.А. Мехтиев .....	62
<i><math>Na^+</math>, <math>K^+</math>-АТФаза в регуляции сократительной активности гладких мышц сонной артерии крысы при гипоксии и реоксигенации</i>	
С.В. Гусакова, В.С. Гусакова, Л.В. Смаглий, Т.Н. Зайцева, М.А. Пшемьский, Н.М. Махнова .....	63
<i>Две модели холинергической дисфункции: сравнительное изучение реакции на стресс в гиппокампе</i>	
А.К. Дерябина, А.А. Федулова, Ю.В. Добрякова, А.П. Большаков .....	64
<i>Действие экотоксиканта 3-метилфенантрена на электрическую активность кардиомиоцитов мыши</i>	
И.Х. Джуманиязова, Т.С. Филатова, А.В. Шамшура, Д.В. Абрамочкин .....	65
<i>Влияние нарушения циркадных ритмов на нейрональное развитие потомства крыс с пренатальным воспалением</i>	
К.А. Дмитриевская, Г.Ф. Ситдикова .....	66
<i>Влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на модификации гистонов в мозге плода и потомства</i>	
В.А. Дудина, А.В. Михель, Ю.П. Милютин, И.В. Залозная, А.В. Горбова, А.В. Арутюнян .....	67
<i>Моторные потенциалы во время распространяющейся корковой депрессии: эффекты эпидуральной стимуляции</i>	
Д.Р. Еникеев, О.В. Горский, Н.В. Павлова, Е. В. Герасимова, П.Е. Мусиенко .....	68

<i>Влияние постразгрузочного восстановления двигательной активности на функциональное состояние нейромоторного аппарата мышц голени у крыс</i>	
А.А. Еремеев, А.О. Федянин, Д.Э. Сабирова, А.М. Еремеев, А.А. Шульман, Т.В. Балтина.....	70
<i>Адаптивные процессы у альпинистов-стажеров и возможности их фармакокоррекции</i>	
С.А. Ермолова, В.О. Матыцин, М.К. Ржепецкая, О.В. Лучникова, О.А. Гоян, В.П. Ганапольский .....	71
<i>Вариабельность механизмов пуринергической модуляции различных типов скелетных мышц</i>	
Д.В. Ефимова, А.Н. Горшунова, А.Е. Хайруллин.....	72
<i>Сезонные изменения баланса моноаминов в структурах мозга гибернирующих сусликов (<i>Urocitellus undulatus</i>) и их корреляция с особенностями поведения</i>	
Н.М. Захарова, Ю.С. Тараховский .....	73
<i>Влияние игровых ситуаций на динамике показателей электрокардиограммы киберспортсменов</i>	
А.А. Зверев, Н.Г. Исаков, Н.Н. Чершинцева, Ю.И. Смолина, М.Э. Балтин, А.О. Федянин .....	74
<i>Влияние воспаления вызванного липополисахаридом на кальциевые сигналы в культуре нейронов тройничного ганглия крысы</i>	
С.А. Зияева, Е.В. Ермакова, Г.Ф. Ситдикова.....	76
<i>Нарушения координации и социализации у крыс в модели расстройства аутистического спектра, вызванных пренатальным введением вальпроата натрия</i>	
Л.Р. Ибрагимов, А.А. Козлова, А.А. Еремеев, Т.В. Балтина .....	77
<i>Восстановление кишечного микробиома препаратом пробиотика на минеральном носителе</i>	
О.Н. Ильинская, У. Курди, К. С. Вагин, Г. Ю. Яковлева, А. И. Колпаков .....	78
<i>Влияние тиоктовой кислоты на уровень клаудина-2 в головном мозге мышей db/db</i>	
И.Г. Исаева, А.Г. Марков, И.А. Разговорова.....	79
<i>B1BP 3226 регулирует частоту спонтанной активности миокарда предсердий на раннем этапе постнатального онтогенеза</i>	
Н.Г. Исаков, А.А. Зверев, А.Л. Зефилов, Т.А. Аникина, Т.Л. Зефилов.....	80
<i>Неинвазивная оценка паттернов активации двигательных единиц в разных функциональных состояниях нервно-мышечной системы</i>	
Г.В. Искарёвский, Д.А. Онищенко, Я.Р. Бравый, Е.А. Виноградова, М.Э. Балтин .....	81
<i>Возрастные особенности молекулярных изменений в мозге крыс в ответ на периодическую нормобарическую гипоксию</i>	
С.Д. Кабиольская, О.И. Пятавина, Е.А. Себенцова, Н.Г. Левицкая .....	82
<i>Оценка терапевтического потенциала аргона в моделях перинатальных стрессорных расстройств</i>	
И.А. Кабиольский, А.С. Дегтярь, Н.Ю. Сарычева, В.А. Дубынин.....	83
<i>Ранние постлучевые изменения легких: оценка гистологической структуры, уровней и распределения белков межклеточных контактов</i>	
Е.С. Каретникова .....	84
<i>Оценка двигательной активности и тревожности у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью: ось почки-мозг</i>	
Р.Г. Каримова.....	86
<i>Производное диазепин-бензимидазола (ДАБ-19) как многоцелевое соединение для терапии заболеваний ЦНС</i>	
К. Ким, М.Николаев, И.Федорова, О. Чистякова, Т. Постникова, М. Дронь, А. Зайцев, Д. Тихонов .....	87
<i>Роль бактерии <i>Akkermansia muciniphila</i> в формировании нарушений социального поведения, индуцированного антибиотиками</i>	
Е. Кожевникова, О. Снытникова, Е. Андреева, Ю. Попова, К. Ачасова, Ю. Центалович .....	88



<i>К вопросу о механизмах сезонной регуляции обмена веществ и динамике показателей физиологических систем спортсменов г. Ханты-Мансийска</i>	
А.П. Койносов, А.Е. Губина, А.С. Степанов, А.В. Рутковский, М.В. Степанова .....	89
<i>Влияние острого и хронического воздействия нитроглицерина на различные линии Danio rerio (wt и leo)</i>	
Т.О. Колесникова, Н.О. Прохоренко, М.М. Котова, А.М. Кривилёва, М.Н. Богатырева, А.Н. Икрин, Е.В. Герасимова, П.Е. Мусиенко .....	90
<i>Влияние магнитных наночастиц на жизнеспособность раковых клеток линии M- HeLa при воздействии вращающегося магнитного поля</i>	
С.Д. Конюхова, Г.В. Сибгатуллина, А.С. Степанов, Д.В. Самигуллин .....	91
<i>Критерии синхронизации нейронных сетей в диагностике функциональных состояний спортсменов</i>	
Ю.И. Корюкалов, Т.В. Попова, О.Г. Коурова .....	92
<i>Сравнительный анализ промоторов для эффективной трансдукции холинергических нейронов медиального септума аденоассоциированными вирусами</i>	
А.А. Корягина, Ю.В. Добрякова, К.А. Герасимов, Г. Алхалаби, А.А. Мощенко, В.В. Белоусов, А.П. Большаков .....	93
<i>Анализ про- и противовоспалительных маркеров микроглии и астроглии после 2, 5 и 12-недельного хронического непредсказуемого стресса на взрослых Danio rerio</i>	
М.М. Котова, С. Амикишиев, Т.О. Колесникова, П.Е. Мусиенко .....	94
<i>Нейровоспаление при хронической нитроглицериновой модели мигрени у крыс с измененным уровнем дофамина</i>	
А.А. Кочнева, Н.О. Фокеева, П.Е. Мусиенко, Е.В. Герасимова .....	95
<i>Методологические вызовы исследований вертикальной позы человека на стабильной платформе</i>	
О.В. Кубряк, С.В. Ковальчук .....	96
<i>Иммунотерапия стоматита у спортсменов по лыжным гонкам</i>	
О.Ю. Кузнецова, А.И. Зиятдинова, Н.Р. Салихов, Ю.Г. Мингазова, Т.Л. Зефирова .....	97
<i>Влияние однократного употребления кофе на время реакции человека</i>	
А.О. Левенкова, К.Р. Миннигалимова, А.С. Лифанова .....	98
<i>Фосфомидин и ванкомицин: сравнительный анализ остеогенных эффектов</i>	
Е.В. Лопатина, Н.А. Пасатская .....	100
<i>Супраспинальные механизмы поствоспалительной кишечной гипералгезии: вовлечение ядер шва</i>	
О.А. Любашина, Б.М. Сушкевич, И.Б. Сиваченко .....	101
<i>Независимость и взаимосвязь процессов квантового и неквантового выделения нейромедиатора Маломуж А.И.</i>	102
<i>Вариабельность сердечного ритма, как индикатор адаптационных возможностей Студентов к новым социальным условиям</i>	
И.И. Макарова, Ю.П. Игнатова, А.К. Алиева, А.И. Маймеско .....	103
<i>Изучение психо-физиологического статуса иностранных студентов медицинского вуза в процессе учебной нагрузки</i>	
О.Ю. Манилова, Ю.В. Кашина, И.Л. Чередник, В.О. Коловская .....	104
<i>Плотные контакты в тканевом барьере кишки</i>	
А.Г. Марков .....	105
<i>Участие гипоталамуса в регуляции старения</i>	
П.М. Маслюков .....	106
<i>Роль организации цитоскелета в нарушении эпителиального барьера при воспалительных заболеваниях кишечника</i>	
С.С. Медведева, Ю.В. Попова, К.М. Ачасова, Ю.А. Кулыгина, К.Н. Морозова, М.Ф. Осипенко, Е.Н. Кожевникова .....	108



<i>Молекулярно-клеточные эффекты воздействия метионин-индуцированной гипергомоцистеинемии на систему «мать-плацента-плод» и мозг потомства</i>	
Ю.П. Милютин, И.В. Залозная, Д.С. Васильев, А.В. Горбова, В.А. Дудина, А.В. Михель, З.Н. Тонян, С.К. Бочковский, А.В. Арутюнян.....	109
<i>Глубинный профиль высокочастотных осцилляций во время распространяющейся деполяризации в коре головного мозга крыс</i>	
Б.Р. Мингазов, Д.Е. Винокурова, Г.Ф. Закирова, А.Р. Насретдинов, Р.Н. Хазипов .....	110
<i>Особенности метаболизма серотонина и экспрессии инсулиноподобного фактора роста-1 у детей с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией</i>	
Ф.А. Миндубаева, М.Д. Оспанова .....	111
<i>Особенности гистоструктуры отделов мозга при диет-индуцированном висцеральном ожирении у самцов и самок крыс</i>	
Т.А. Митюкова, Т.Е. Кузнецова, А.А. Басалай, О.Е. Полулях .....	112
<i>Влияние пренатальной гипергомоцистеинемии на глиальную активацию, апоптоз и аутофагию в коре головного мозга крыс в раннем постнатальном онтогенезе</i>	
А.В. Михель, Ю.П. Милютин, А.Д. Щербицкая, И.В. Залозная, Д.С. Васильев, А.В. Горбова, В.А. Дудина, Н.Л. Туманова, А.В. Арутюнян.....	114
<i>Спайковая активность нейронов гипоталамуса при старении</i>	
К.Ю. Моисеев.....	115
<i>Влияние диеты с повышенным содержанием белка на поведенческие реакции крыс</i>	
А.И. Муллакаева, А.И. Ягафарова.....	116
<i>Влияние магнитных наночастиц на вызванный полевой потенциал в гелевом фантоме при воздействии вращающегося магнитного поля</i>	
Э.Л. Мусин, А.А. Вазетдинова, Г.Е. Соболев, А.С. Степанов, Д.В. Самигуллин .....	117
<i>Эффекты трансплантации генно-инженерных микровезикул на двигательные характеристики трансгенных мышей с моделью бокового амиотрофического склероза</i>	
К.К. Нагиев, Р.Р. Шаехова, А.Р. Зарипова, М.Т. Султанов, М.С. Калигин, С.С. Архипова, И.И. Салафутдинов, А.А. Ризванов, М.А. Мухамедьяров .....	118
<i>Влияние моделируемой микрогравитации на параметры variability ритма сердца у крыс</i>	
А.А. Назмутдинов, И.С. Шиловский, А.Д. Золотарева, А. С. Родина, Н.Н. Лысенко, М.П. Морозова .....	119
<i>Двунаправленная регуляция выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе новорожденных и молодых мышей, опосредованная ГАМК рецепторами</i>	
Е.С. Невский, А.И. Маломуж, К.А. Петров.....	121
<i>Клинико-физиологические аспекты роли серотонина, его метаболита, рецепторов и переносчика в развитии гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии</i>	
Р.Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова .....	122
<i>Влияние блокатора <math>\gamma 5</math> -рецепторов на частоту спонтанной активности миокарда крыс в онтогенезе</i>	
Т.И. Николаев, Т.А. Аникина, Н.Г. Исаков, А.А. Зверев, Т.Л. Зефилов.....	123
<i>Нейрофизиологические особенности восприятия образной речи у лиц с высоким риском развития шизотипического расстройства личности</i>	
Н.С. Нужина, Е.А. Исаев, П.А. Продиус, И.В. Мухина .....	124
<i>Синергии нижних конечностей человека при опорной депривации при погружении в виртуальную среду</i>	
Д.А. Онищенко, Г. Искаревский, Н. Суханов, А. Шульман, М. Балтин .....	125
<i>Иммунофлуоресцентное исследование Iba-1 иммунопозитивных клеток миокарда</i>	
В.С. Павлова, В.А. Разенкова, Д.Э. Коржевский .....	126



<i>Биохимические изменения в крови и мозге крыс, вызванные периодической нормобарической гипоксией</i>	
О.И. Пятавина, С.Д. Кабиольская, Е.Б. Терешкина, Т.А. Прохорова, О.К. Савушкина.....	128
<i>Влияние однократного употребления двойной порции кофе на внимание и кратковременную память на образы и числа</i>	
В.В. Перешивкина, А.С. Лифанова.....	129
<i>Биологическая обратная связь в регуляции психофизиологических показателей</i>	
Перминова С.Г.....	130
<i>Регуляция выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе: роль ГАМК и участие перисинаптических Шванновских клеток</i>	
К.А. Петров, Е.С. Невский, О.А. Ленина, Д.В. Самигуллин, А.И. Маломуж.....	131
<i>Структурные изменения в эндоневрии седалищного нерва крысы после повреждения и однократного введения суспензии МСК</i>	
Е.С. Петрова, Е.А. Колос.....	132
<i>Влияние моделирования гипогравитации на уровень иммунофлуоресценции белков маркеров функционального состояния мотонейронов поясничного отдела спинного мозга мышей</i>	
К.А. Петрова, Д.М. Максимов, Л.Ф. Нуруллин, О.В. Тяпкина.....	133
<i>Искусственный интеллект как основа медицины XXI века</i>	
Ю.И. Поляков.....	134
<i>Ремоделирование микроглии миноциклином как механизм восстановления синаптической пластичности и снижения тревожности при височной эпилепсии у молодых крыс</i>	
Т.Ю. Постникова, Г.П. Диеспиров, А.В. Грифлюк, А.В. Зайцев.....	136
<i>Умеренная неонатальная гипоксия модифицирует реактивность гипоталамо- гипофизарно-надпочечниковой системы крыс и улучшает обучение и пространственную память во взрослом возрасте</i>	
С.С. Потапова, О.В. Ветровой, Е.И. Тюлькова.....	137
<i>Роль ASM/церамидного каскада и окислительного стресса в активации RAGE-зависимого сигналинга при функциональной разгрузке постуральной мышцы</i>	
В.А. Протопопов, А.В. Секунов, И.Г. Брындина.....	138
<i>Индивидуально подобранный режим бега на основе изменения поверхностной температуры тела уменьшает образование эрозий слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином, и способствует их заживлению у крыс</i>	
Ю.М. Пунин, О.П. Комкова, А.С. Красичков, Н.И. Ярушкина.....	139
<i>«Принудительный» бег в тредбане уменьшает соматическую болевую чувствительность у крыс</i>	
П.В. Пунина, О.П. Комкова, Н.И. Ярушкина.....	141
<i>Активные формы кислорода и азота в регуляции сократительной активности сегментов легочной артерии крыс при иммобилизационном стрессе</i>	
М.А. Пшемыский, И.О. Хоменко, С.В. Гусакова.....	142
<i>Функциональные и молекулярные характеристики седалищного нерва у мышей mdx</i>	
И.А. Разговорова, А.Г. Марков.....	143
<i>Анализ ретинотоксичности липосомальных наночастиц in vivo</i>	
И.С. Романов, А.С. Жилиева, М.В. Черныш, Г.Е. Громова, М.Л. Фирсов.....	144
<i>Влияния уровня 24-гидроксихолестерина на развитие эпилепсии и параметры кратковременной памяти и исследовательской активности у мышей</i>	
Р.А. Россомехин, Н.Н. Хаертдинов, И.С. Семенов.....	145
<i>Латеральная гипоталамическая область участвует в реализации модулирующего эффекта микростимуляции латеральной орбитальной коры на барорефлекс</i>	
Г.И. Рыбакова, Е.А. Губаревич, В.Г. Александров.....	146

<i>Роль периферических факторов в регуляции морфологии и функции скелетных мышц при экспериментальной денервации, тенотомии и антиортостатической разгрузке</i>	
Д.Э. Сабирова, А.А. Шадрина, А.А. Еремеев, А.Е. Хайруллин, Т.В. Балтина.....	147
<i>Влияние гестационного диабета самок крыс на функциональную активность и выживаемость клеток в различных отделах головного мозга их потомства при воспалении</i>	
И.Г. Савинкова, И.И. Бабкина, А.С. Артюхов, Л.Р. Горбачева .....	148
<i>Выявление механизмов изменений поведенческих актов в мышинных моделях синдрома раздраженного кишечника различной этиологии</i>	
А.Ф. Салихзянова, О.В. Яковлева .....	149
<i>Исследование механочувствительности афферентных волокон тройничного нерва крысы</i>	
А.С. Сапкулова, Э.Н. Телина, О.Ш. Гафуров.....	150
<i>Организация проекций энторинальной коры и зубчатой извилины в СА3 поле гиппокампа новорожденных крыс</i>	
Л.Р. Сафеева, Э.Р. Юзекаева, Г.Р. Валеева.....	152
<i>Сравнительный анализ поведенческих реакций и физиологических показателей крыс при воздействии ускоренных протонов</i>	
С.К. Сахарова, Ю.С. Северюхин, Д.М. Утина, И.А. Колесникова, К.Н. Голикова, Е.В. Пронских, А.Г. Молоканов.....	153
<i>Влияние ЛПС-индуцированного системного воспаления на серотонин-вызванную электрическую активность афферентов тройничного нерва крысы</i>	
С.О. Свитко, А.С. Ананьев, Е.С. Невский, Н.Р. Гайфутдинова, Д.А. Нурмиева, Г.Ф. Ситдикова.....	153
<i>Сарколеммальное накопление кавеолина-3 как реакция цитоскелета на активацию сфингомиелиназного гидролиза в т. soleus крыс на фоне функциональной разгрузки</i>	
А.В. Секунов, В.А. Протопопов, И.Г. Брындына .....	154
<i>Роль липидных рафтов в функциональной регуляции эпителиальных кальциевых каналов TRP</i>	
С.Б. Семенова .....	156
<i>Исследование некоторых психофизиологических особенностей формирования успешного выстрела у человека в зависимости от пола и наличия стрелкового опыта</i>	
В.А. Семилетова.....	157
<i>Подходы для исследования роли дофамина в периферических механизмах мигрени с использованием крыс с дефицитом дофаминового транспортера (DAT-HET)</i>	
Г.Ф. Ситдикова, С.О. Свитко, Е.В. Герасимова .....	158
<i>Биоэнергетический фенотип первичной смешной культуры гиппокампа на модели мышей со сверхэкспрессией человеческого белка Fus [1-359]</i>	
М.Ю. Скоркина, А.С. Зеленцова, Д.Н. Сушкова, А.М. Бекназарова, В.Ю. Куваева, А.В. Дейкин.....	159
<i>Топологический анализ видеоданных на основе персистентных гомологий для кластеризации стратегий поструральной устойчивости</i>	
В.В. Смирнова, Е.В. Семенова, О.А. Саченков .....	160
<i>Общие тенденции в изучении нейротрофических факторов (ФРГМ И ГНТФ) в плазме крови у пациентов с поражением ЦНС взрослого и детского возраста</i>	
М. Соколова, М. Привалова .....	161
<i>Особенности функционирования вегетативной нервной системы при заболеваниях гастроэнтерологического профиля</i>	
М.В. Соловьев, А.О. Крипак.....	162
<i>Влияние сероводорода и оксида азота на сокращения тощей кишки крысы в модели синдрома раздраженного кишечника</i>	
Д.М. Сорокина, И.Ф. Шайдуллов, А.О. Чупова, Ф.Г. Ситдинов, Г.Ф. Ситдикова .....	163



<i>Хронический изоляционный стресс и его последствия у нормотензивных и гипертензивных крыс</i> М.Ю. Степаничев, Д.И. Мамедова, О.А. Недогреева, А.А. Квичанский, Л.В. Третьякова, Н. Гуляева .....	165
<i>Постколитные изменения в 5-HT<sub>1A</sub> рецептор-зависимой ноцицептивной активации серотонин- и ГАМК-синтезирующих нейронов большого и дорсального ядер шва крысы</i> Б.М. Сушкевич, А.А. Михалкин, Л.Н. Гринкевич, О.А. Любашина .....	166
<i>Гетерорецепторные взаимодействия между различными G-белок сопряженными рецепторами в реализации эффектов анандамида в моторных синапсах диафрагмы мыши</i> Е.О. Тарасова, О.П. Балезина.....	167
<i>Синхронизация обусловленной активностью барорефлекса колебаний артериального давления и ритма сердца: усиление при ортостазе, нарушение в условиях гравитационной разгрузки</i> О.С. Тарасова, А.С. Боровик, Р.Ю. Жедяев, В.А. Яшина, В.О. Негуляев, О.Л. Виноградова .....	168
<i>Влияние перинатальной гипоксии на провоспалительный статус астроцитов кортекса крыс Wistar на фоне введения препарата «Семакс»</i> О.Д. Телегина, Е.Е. Куртова, А.А. Абдыева, С.Д. Кабиольская, Е.А. Себенцова, Л.Р. Горбачева .....	170
<i>Особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов в условиях психоэмоционального стресса</i> И.А. Топол, И.С. Полякова, А.В. Елыкова .....	171
<i>Эффективность L-карнитина в компенсации дексаметазон-индуцированных электрофизиологических нарушений m.tibialis anterior крыс</i> В.В. Труш .....	172
<i>Стабилизирующая роль мембранного холестерина в функциональном состоянии нервно- мышечного синапса</i> А.Д. Тупицына, А.И. Маломуж, А.М. Петров .....	173
<i>Регистрация изменения внутреннего оптического сигнала как неинвазивный способ обнаружения РД</i> К.Р. Тухватуллина, Б.Р. Мингазов, Р.Н. Хазипов, А.Р. Насретдинов.....	174
<i>Сократительная активность скелетной мускулатуры в условиях снижения уровня холестерина в плазматической мембране</i> Н.С. Федоров, Ю.Г. Одношивкина, Г.Ф. Закирьянова, А.М. Петров, А.И. Маломуж.....	176
<i>Изменение барьерных функций тощей кишки крысы при дестабилизации липид-упорядоченной фазы плазматической мембраны</i> А.А. Федорова .....	177
<i>Новые корреляты острого поражения почек при экстремальных физических нагрузках</i> А.О. Федянин, В.Ю. Куваева, Я.Р. Бравый, В.Е. Ковансков, К. Мутиг .....	178
<i>Как цГМФ и цАМФ в темноте и на свету регулируют работу каскада фототрансдукции в фоторецепторах позвоночных</i> М.Л. Фирсов .....	179
<i>Влияния блокады подтипов <math>\alpha 2</math>-адренергических рецепторов на функциональные характеристики изолированного по Лангендорфу сердца крысы</i> Л.И. Хисамиева, А.М. Купцова, И.И. Хабибрахманов, А.М. Садыков, Н.И. Зиятдинова, Т.Л. Зефилов .....	180
<i>Возрастные особенности дыхательной мышцы мыши</i> В.Ф. Хузахметова, А.Н. Ценцевичский, Ю.Г. Одношивкина, Г.В. Сибгатуллина, С.А. Дмитриева, А.А. Пономарева, А.Р. Токмакова, В.В. Сальников, Э.А. Бухараева.....	181
<i>Протеомный анализ наружных сегментов фоторецепторов сетчатки жабы Bufo bufo</i> О.В. Чернышкова, С.В. Шабельников, М.Л. Фирсов .....	182

<i>Возрастные особенности адаптации сердечно-сосудистой системы бадминтонистов на начальном и учебно-тренировочном этапе</i>	
Н.Н. Чершинцева, А.А. Зверев.....	183
<i>Анализ влияния физических нагрузок и длительного мышечного напряжения на процессы костного ремоделирования у спортсменов циклических и ситуационных видов спорта</i>	
Л.Ю. Чехлова, Е.Л. Матвеева .....	184
<i>К вопросу об особенностях иннервации и стенки легочных вен крысы</i>	
Е.И. Чумасов, Е.С. Петрова .....	185
<i>Особенности нейроэндокринной регуляции функций сердечно-сосудистой системы у детей</i>	
М.В. Шайхелисламова, Р.Г. Биктемирова, Ф.Г. Ситдилов, Н.Б. Дикопольская, Г.А. Билалова, А.А. Ситдикова, О.Ю. Кузнецова.....	187
<i>Генотип-специфичные траектории постстрессорных изменений микробиоты кишечника у крыс с контрастной возбудимостью нервной системы</i>	
И. Шалагинова, А. Вылегжанина, Д. Кацеров.....	188
<i>Возрастное ремоделирование механизмов адренергической регуляции рабочего миокарда <i>Notobranchius furzeri</i></i>	
А.В. Шамшур, Т.С. Филатова, И.Х. Джуманиязова .....	189
<i>Отставленное влияние неонатальной гипоксии на регуляцию тонуса сосудов головного мозга и неврологический статус у взрослых крыс</i>	
А.А. Швецова, И.А. Кабиольский, С.Д. Кабиольская, Е.А. Себенцова, Е.К. Селиванова, Д.К. Гайнуллина.....	190
<i>Вариабельность сердечного ритма при ментальной нагрузке</i>	
Л.В. Шебеко, В.Р. Горст, Е.А. Заднепровская, Н.В. Осокина, О.Ю. Родаева.....	191
<i>Влияние гипергравитации на параметры вариабельности ритма сердца у крыс</i>	
И.С. Шиловский, А.А. Назмутдинов, С.А. Шилейко, В.И. Золотарев, Н.Н. Лысенко, М.П. Морозова .....	192
<i>Исследование роли глутаматных рецепторов в формировании условного рефлекса аверзии на пищу у виноградной улитки</i>	
А. Шихаб, Х.Л. Гайнутдинов, Т.Х. Богодвид, Л.Н. Муранова, В.В. Андрианов, Д. Силантьева .....	194
<i>Исследование вариабельности сердечного ритма у студентов спортсменов</i>	
Т.Р. Щитковская, О.Ш. Гафуров, Э.Н. Телина.....	195
<i>Токсические эффекты гомоцистеина и нейропротекторное действие сероводорода в онтогенезе у крыс</i>	
А.В. Яковлев, Р.А. Россомехин, Г.Ф. Ситдикова .....	196
<i>Влияние пробиотиков сорбированных на цеолитах на поведенческие реакции мышей после введения 5-фторурацила</i>	
О.В. Яковлева, А.И. Ягафарова, О.Н. Ильинская, Г.Ф. Ситдикова.....	197
<i>Глюкокортикоидные гормоны вносят вклад в гастропротективный эффект принудительного бега у крыс</i>	
Н.И. Ярушкина, О.П. Комкова, Л.П. Филаретова .....	198
<i>Оценка функционального состояния нейромоторного аппарата крыс в реадaptационном периоде после нарастающей гипокинезии</i>	
Г. Яфарова, Р. Зарипова .....	199



## СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ КАЗАНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА. К 150-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ

Г.Ф. Ситдикова, Н.В. Звёздочкина

*Казанский федеральный университет, Казань, Россия*

Кафедра физиологии была создана 28 февраля 1876 г. на естественном отделении физико-математического факультета Казанского Императорского университета по инициативе профессора, декана медицинского факультета Н.О. Ковалевского, который полагал, что здесь будут решаться научные задачи экспериментальными методами по изучению нервной системы, в первую очередь. Но «золотой век» кафедры наступил позднее, и связан с именем Александра Филипповича Самойлова, заслуженного деятеля науки, лауреата Государственной премии им. В.И. Ленина. В начале XX века Самойлов по образцам лучших отечественных и европейских физиологических лабораторий организовал первую в России электрофизиологическую лабораторию. Он намного опередил свое время, проводил фундаментальные исследования, положившие начало современной теоретической и клинической электрокардиографии, и не только кардиографии. Интересы исследований также сосредоточились на одной из актуальных проблем нейрофизиологии – распространении и передаче возбуждения в соматической нервной системе и двигательном аппарате. В 1925-1930 гг. исследования были посвящены электрофизиологическому анализу ряда проблем центральной нервной системы. Им была доказана возможность использования электрофизиологического метода для раскрытия и понимания сложной нервно-рефлекторной деятельности целостного организма. В 30-е годы XX в. А.Ф. Самойлов, объективно оценивая научные достижения своей лаборатории, задумался об организации научного Физиологического института в Казанском университете.

Новый поворотный момент в развитии кафедры возник в начале XXI века. В мае 2012 года на базе биолого-почвенного факультета КФУ был создан Институт фундаментальной медицины и биологии, в котором выделена Высшая школа биологии, куда вошла кафедра физиологии человека и животных под руководством Г. Ф. Ситдиковой. В 2011 г. при участии Ситдиковой был получен грант Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (мегагрант), и создана научно-исследовательская лаборатория нейробиологии с приглашением ведущего ученого – директора исследований АМН Франции Р. Н. Хазипова. Основной целью этого проекта явилось исследование мозга в развитии с использованием экспериментальной модели новорожденных мышей и крыс, что позволяет лучше понять, как происходит формирование мозга плода еще до рождения. Исследования развивающегося мозга проводятся на разных уровнях организации нервной системы: от одиночных молекул, вовлеченных в контроль активности нейронов, до нейрональных сетей и систем – таких, как соматосенсорная и зрительная кора мозга, а также гиппокампальная

формация. Кроме того, изучаются клеточные механизмы раннего постнатального и острого стресса; межнейронные взаимодействия и их механизмы – роль внутриклеточного кальция и эндоканнабиноидной системы в нейрональной пластичности. Еще одним направлением исследований является анализ ишемических ответов с использованием электрофизиологических методов и методов визуализации внутренних оптических сигналов в модели кислородно-глюкозной депривации *in vitro* и *in vivo*; фокальной эпилептической активности *in vivo* с помощью методов электрофизиологии и нейровизуализации.

Благодаря Программе развития Российских Университетов и мегагранту на кафедре произошли коренные изменения, касающиеся обновления материально-технической базы для научных исследований и учебного процесса. В настоящее время кафедра располагает современным оборудованием мирового уровня.

В настоящее время с кафедрой ассоциированы НИЛ Нейрофизиологии, НИЛ Газомедиаторы, НИЛ Механобиологии и НИЛ Нейромодуляции. Целью деятельности лаборатории НИЛ «Нейрофизиология» является получение новых фундаментальных научных знаний в области физиологии и патофизиологии центральной нервной системы, а также разработка передовых научно-исследовательских и прикладных технологий. Лаборатория «Механобиология» работает в партнерстве с Институтом математики и механики КФУ и осуществляет фундаментальные, поисковые и прикладные исследования механизмов регуляции опорно-двигательного аппарата и управления движениями в норме и патологии с использованием интегративного подхода, сочетающего экспериментальные, вычислительные и клинично-диагностические методы НИЛ «Нейромодуляция» активно занимается исследованиями в области восстановления после травм спинного мозга, основной фокус исследований которой направлен на разработку комплексного подхода в диагностике травмы спинного мозга и, в частности, остаточных связей через нейрональные пути у пациентов с полной травмой спинного мозга, что обеспечивает эффективную активно-пассивную двигательную реабилитацию и применение методов нейромодуляции тяжелых пациентов с осложнениями после травмы. Исследования НИЛ «Газомедиаторы» посвящены механизмам регуляции физиологических функций, а также анализу клеточно-молекулярных и системных механизмов патологий нервной и висцеральных систем с использованием экспериментальных моделей. В лаборатории применяются методы, позволяющие исследовать механизмы физиологических процессов на клеточном, системном, органном уровне и на целом организме, и включают электрофизиологические подходы *in vivo* и *in vitro* с использованием срезов мозга, первичной культуры нейронов тройничного ганглия, препарата полочерепа крысы для регистрации активности афферентов тройничного нерва, флуоресцентный анализ кальциевых сигналов, методы тензометрии, биохимические подходы, анализ поведения животных. Уникальным направлением лаборатории является комплексный анализ периферических и центральных механизмов мигрени, в том числе с использованием поведенческих моделей хронической мигрени. Исследуется роль ионных каналов и рецепторов, а также тучных клеток в механизмах возникновения и регуляции



ноцицепции в тригеминоваскулярной системе, активация которой лежит в основе возникновения болей при мигрени. Кроме того, проводится анализ кортикальной распространяющейся депрессии в коре головного мозга, лежащей в основе мигрени с аурой. Еще одно направление относится к области взаимодействия «кишечник-мозг» и связано с выявлением роли микробиоты и ее метаболитов в регуляции поведения, уровня нейровоспаления, проницаемости гематоэнцефалического барьера и эпителия кишечника, а также сократимости гладкомышечных клеток кишечника в норме и при патологических состояниях, в том числе в экспериментальной модели синдрома раздраженного кишечника.

Идея А.Ф. Самойлова об организации научного Физиологического института реализована на современном этапе открытием научно-исследовательских лабораторий, в которых отечественные и зарубежные специалисты выполняют совместные исследования по фундаментальным и прикладным проблемам физиологии. Здесь формируются новые молодые кадры, владеющие высокими методическими технологиями.

Кафедра физиологии человека и животных бережно сохраняет свои старинные научные традиции. На протяжении второго столетия развиваются основные направления исследований, присущие Казанской физиологической школе, на новом методическом уровне международного масштаба.

---



## АФФЕРЕНТНАЯ СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА ВО ВКУСОВОЙ ПОЧКЕ

С.С. Колесников, А.П. Черкашин, О.А. Рогачевская, Е.Е. Копылова

*Институт биофизики клетки Российской академии наук, Пущино, Россия*

Функциональной единицей периферической вкусовой системы млекопитающих является вкусовая почка, состоящая из 50-80 различных клеток, включая вкусовые клетки типа I, II и III. Вкусовые клетки типа II являются основными хемосенсорными клетками, которые специализируются на рецепции сладких и горьких соединений и аминокислот. Клетки типа III распознают ионные стимулы, а клетки типа I выполняют опорную и глияльную функции. Сенсорная информация об интенсивности и модальности вкусовых стимулов, детектируемых вкусовыми клетками, кодируется и направляется ими в мозг с использованием афферентного синапса. Классический химический синапс функционирует только в клетках типа III. Клетки типа II коммуницируют с афферентным вкусовым нервом, используя неканонический и во многом уникальный механизм нейротрансдачи. В качестве афферентного нейротрансмиттера используется АТР, который секретируется  $\text{Ca}^{2+}$ -независимым образом при участии потенциал-зависимых АТФ-проницаемых ионных каналов CALHM. Клетки типа II генерируют потенциалы действия в ответ на стимуляцию, что придает квантовый характер неканонической секреции нейротрансмиттера, как это имеет место в случае экзоцитозного механизма. Высвободившийся в ответ на вкусовой стимул АТФ активирует ионотропные пуринорецепторы, функционирующие на окончаниях афферентного вкусового нерва. Клетки типа III высвобождают несколько различных нейротрансмиттеров/нейромодуляторов, используя  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимый экзоцитозный механизм, который управляется потенциал-зависимым входом  $\text{Ca}^{2+}$ . Функционирование такого механизма во вкусовой почке имеет ряд особенностей. Дело в том, что в такой плотно упакованной структуре экстраклеточное пространство на два порядка меньше внутриклеточного, и поэтому имеют электрическая активность клеток вкусовой почки вызывает постоянные девиации концентраций внеклеточных ионов, включая  $\text{Ca}^{2+}$ . Может ли экзоцитозный механизм обеспечивать надежность кодирования информации в условиях постоянно флуктуирующего внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ ? Этот вопрос актуален не только для вкусовой почки, но и в случае других плотноупакованных тканей. Оказалось, что в случае вкусовой почки выброс нейротрансмиттера серотонина обладает свойством инвариантности по отношению к внеклеточному  $\text{Ca}^{2+}$ . Такая инвариантность обеспечивается регуляцией экзоцитозного механизма по принципу отрицательной обратной связи при участии гептаспирального рецептора CASR, являющегося молекулярным сенсором внеклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ .



## ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ МЫШЕЙ MDX

А.П. Абрамова<sup>1,2</sup>, М.Г. Соколова<sup>2,3</sup>, Ю.И. Поляков<sup>1,4,5</sup>, А.В. Киселев<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Изучение взаимодействия жировой и мышечной ткани является актуальным направлением для поиска терапии, направленной на предотвращение гибели мышечных волокон при мышечных дистрофиях и миопатиях. В настоящий момент нет ясного понимания взаимосвязи между дефицитом белка дистрофина и нарушением липидного обмена.

Оценка морфофункционального состояния скелетной мускулатуры у мышей mdx на фоне применения гиполипидемической терапии.

Исследование было проведено на двух группах экспериментальных животных. В первой группе экспериментальные животные (30 самцов мышей mdx в возрасте 3 месяцев) в течение 90 дней получали ежедневно с питанием гиполипидемический препарат (20 мг/кг). Во второй группе 30 самцов мышей mdx того же возраста находились на стандартном содержании. В контрольных точках 1 раз в неделю проводилось взвешивание мышей и оценка моторной активности по тесту «подъем по лестнице». Проводилось гистологическое исследование скелетной мускулатуры мышей mdx. Статистический анализ - пакет STATISTICA 8.0.

На старте исследования время подъема мышей в экспериментальной группе и в контрольной группе статистически не различалась. На фоне гиполипидемического препарата животные имели более низкие скорости подъема по лестнице в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При гистологическом исследовании была выявлена достоверно большая доля погибших мышечных волокон в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение гиполипидемического препарата ухудшает морфофункциональное состояние скелетной мускулатуры у мышей mdx.

## СВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ СХЕМЫ ТЕЛА С УРОВНЕМ ОСВОЕНИЯ НАВЫКА ПИСЬМА ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.С. Авдеева, М.С. Сайфутдинов

*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, Курган, Россия*

Мелкая моторика у детей определяется функциональным состоянием системы схемы тела (ССТ). Протестировано 33 ребёнка 6-11 ( $8,7 \pm 0,26$ ) лет, 16 мальчиков, 17 девочек. Состояние ССТ изучалось с помощью набора тестов, включающего оценку (в % точности выполнения) поверхностной, глубинной и сложно организованной соматосенсорной чувствительности, статического и динамического образов тела, топологических и координатных представлений. По результатам тестирования строился функциональный профиль в виде лепестковой диаграммы с осями, соответствующими вышеперечисленной последовательности тестов. Профиль образован четырьмя треугольниками, стороны которых являются осями определённой модальности. Это модальные секторы: два сенсорных, один – образа тела, один – пространственных представлений. Рассчитывались площади этих треугольников ( $S_{\Delta i}$ ) по формуле  $S_{\Delta i} = 0,5 * L_k * L_{k+1} * \sin \alpha$ . Где  $L_k - L_{k+1}$  – результаты  $k$ -того и  $k+1$ -ого тестов, соответствующих длинам сторон  $i$ -го треугольника;  $\sin \alpha = 0,7071$ . Площадь функционального профиля равна сумме площадей, составляющих его треугольников. Выделены три градации освоения навыка письма: высокий, средний и низкий уровни. Площадь функционального профиля (у.е.), отражающую состояние ССТ, а так же площади составляющих его секторов, отражающих отдельные аспекты функционирования ССТ, сопоставляли со степенью освоения навыка письма. Вычислялся коэффициент корреляции Спирмена между характеристиками ССТ и уровнем освоения навыка письма. По критерию Манна-Уитни оценивали статистическую значимость различий медианных значений характеристик ССТ в зависимости от уровня усвоения навыка письма. Связь между характеристиками ССТ и степенью освоения навыка письма аппроксимируется линейным уравнением с коэффициентом детерминации  $R^2 = 0,572$ , что указывает на среднюю степень сопряжённости этих параметров. При этом коэффициент корреляции Спирмена  $r = 0,689$ , что тоже соответствует средней силе связи. Для сектора образа тела и сенсорных секторов функционального профиля показатели  $R^2$  и  $r$  значительно ниже, что указывает на отсутствие сопряжения между почерком и этими аспектами ССТ. Однако для сектора пространственных представлений  $R^2 = 0,591$  и  $r = 0,702$ . В анализируемой выборке медианные значения площади функционального профиля и его составляющих при самом низком усвоении навыка письма ниже статистически значимо ( $p < 0,05$ ) соответствующих значений при высоком уровне освоения навыка письма.

Таким образом, функциональное состояние системы схемы тела в значительной степени влияет на уровень усвоения навыка письма детьми. Причём разные компоненты системы схемы тела вносят неодинаковый вклад в этот процесс.



## ВАЛИДАЦИЯ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ AAV ДЛЯ BAH-ОПОСРЕДОВАННОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ АБЛЯЦИИ НЕЙРОНОВ

Г. Алхалаби<sup>1,2</sup>, А.А. Корягина<sup>2</sup>, А.П. Большаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт, Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии  
Российской академии наук, Москва, Россия

Селективная абляция определённых субпопуляций нейронов является одним из способов анализа функций нейронных сетей. Однако часто используемые подходы, такие как инъекции эксайтотоксинов или селективных токсинов, часто неточны и нестабильны. Чтобы преодолеть эти ограничения, мы разработали генетическую стратегию, которая индуцирует направленный апоптоз путём доставки проапоптотического гена Вах под специфичным для типа клеток промотором с использованием аденоассоциированных вирусных векторов.

Были созданы рекомбинантные AAV2/9 векторы, несущие кассету экспрессии Вах под контролем промотора синапсина (hSyn-BAH-IRES-EGFP), специфичного для большинства нейрональных субпопуляций.

Взрослым мышам C57BL/6 стереотаксически инъецировали AAV2/9-hSyn-BAH-IRES-EGFP или контрольный AAV2/9-hSyn-IRES-EGFP в область гиппокампа. Через 2 и 6 недель проводили гистологический анализ с помощью окрашивания по Нислю срезов мозга для выявления дегенеративных изменений. Кроме того, через 6 недель поведение животных тестировали в лабиринте Барнс, открытом поле и Y-образном лабиринте.

Через 2 недели после инъекции (фаза пика инфекции/воспаления) вирус широко распространился по гиппокампу, что привело к обширному воспалению и повреждению тканей. У каждого животного было получено восемь коронарных срезов, охватывающих область размером 300 мкм (с интервалом 50 мкм), все из которых имели чёткие поражения в зубчатой фации и зоне CA1.

К 6 неделям после инъекции (фаза разрешения) острая фаза гибели клеток и воспалительного ответа прекратилась в большинстве областей гиппокампа. Ткань, по всей видимости, частично восстановилась, оставив лишь локализованный остаточный очаг в месте инъекции. Хотя площадь максимального повреждения в отдельном срезе оставалась сопоставимой с двухнедельным сроком, общий объём поражения значительно сократился. Теперь он, как правило, ограничивался тремя последовательными срезами, тогда как через две недели патологические изменения распространялись на восемь.

Несмотря на наблюдаемое структурное повреждение гиппокампа, статистически значимых различий между группами AAV-BAH и контрольной группой в пространственном обучении или памяти (лабиринт Барнса, Y-образный лабиринт), а также в поведении, связанном с тревожностью (тест «открытое поле»), обнаружено не было.

Таким образом, предложенный подход представляет собой перспективную платформу для селективной абляции нейронов, однако необходимы его дальнейшая оптимизация и валидация на других моделях и нейронных популяциях.

## **ЭФФЕКТЫ ДОНОРА МОНООКСИДА УГЛЕРОДА В НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ МОДЕЛИ МИГРЕНИ У КРЫС**

**А.С. Ананьев, К.Р. Гилиждинова, К.С. Шайдуллова, Г.Ф. Ситдикова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Мигрень - распространенное заболевание, характеризующееся выраженным болевым синдромом и значительным ухудшением качества жизни. Разработка препаратов для купирования и лечения мигрени актуальна, поскольку существующие методы остаются неэффективными. Многие механизмы патогенеза мигрени остаются не выявленными. Тригемино-васкулярная система, является местом возникновения болевого сигнала при мигрени, и поэтому перспективной мишенью для терапевтического воздействия с целью профилактики и лечения мигрени.

Монооксид углерода (СО) эндогенно синтезируется ферментом гемоксигеназа (НО), представленной тремя изоформами. НО-2 широко экспрессируется как в центральной, так и периферической нервной системе, включая ключевые структуры, участвующие в обработке ноцицептивной информации. Данные экспериментальных исследований о ноцицептивных свойствах СО показывают неоднозначные результаты. Показано, что СО, продуцируемый НО-1, оказывает противовоспалительные и анальгетические эффекты в различных моделях боли, в то время как СО, продуцируемый НО-2, оказывает про-ноцицептивные эффекты. Однако, нейрональные механизмы вовлечения СО в ноцицептивный процесс остаются, по большей части, неясными.

Для моделирования хронической мигрени производились инъекции нитроглицерина (НТГ) внутривентриально 10 мг/кг на протяжении 10 дней каждый второй день. Для исследования влияния монооксида углерода проводились инъекции его донора CORM-2 (10 мг/кг) с 1 дня и далее за 1 час до введения НТГ. На протяжении 10 дней проводились тесты «Темная-светлая камера», тест «Открытое поле», тест «Волоски Фрея» для оценки ориентировочно-исследовательских функций, тревожно-фобического состояния и тактильной чувствительности животных. На 11 день проводилась эвтаназия и получение препаратов полочерепа для определения порога возбудимости афферентов тройничного нерва при помощи электрофизиологического метода регистрации потенциалов действия путем аппликации раствора с повышающейся концентрацией KCl.

В экспериментальной группе было выявлено увеличение латентного периода в тесте «темная-светлая камера», таким образом фотофобия и тревожность, индуцированная инъекциями нитроглицерина, не развивалась. Тест «Открытое поле» показал снижение исследовательской активности, выражаемой в виде пройденного



расстояния и количестве стоек. Тест «Волоски Фрея» показал повышение механической чувствительности в экспериментальной группе, по сравнению с группой хронической мигрени без введения CORM-2 и контрольной группой. Исследование возбудимости с помощью KCl в группе с CORM-2 наблюдается более низкий порог возбудимости: достоверное повышение частоты ПД наблюдалось при KCl 5 mM, в то время как в контрольной группе при 25 mM.

Таким образом, CORM-2 проявил в основном про-ноцицептивные эффекты, а также снизил фотофобию и тревожность.

Исследование проведено при поддержке гранта РНФ № 24-75-00091.

## РОЛЬ AKKERMANSIA MUCINIPHILIA И ЕЁ МЕТАБОЛИТОВ В СОЦИАЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ САМЦОВ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6

Е.А. Андреева, М.В. Морозова, Е.Н. Кожевникова

Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой хронические рецидивирующие воспалительные расстройства желудочно-кишечного тракта. ВЗК часто осложняются психическими расстройствами, такими как тревожность и депрессия, что указывает на значительные нарушения в оси "кишечник-мозг". Кишечный микробиом регулирует функции головного мозга и поведение через ось «кишечник – мозг», вовлекая иммунные, метаболические и нейрональные механизмы. Однако влияние направленных изменений микробиома на сложные формы социального поведения, включая половые особенности в выборе партнера, остается мало изученным. В модели хронического колита на мышах с нокаутом гена *Muc2* наблюдались выраженные изменения в поведении, включая нарушение социального предпочтения самок тестируемыми самцами. Ранее мы показали, что данный поведенческий фенотип определяется микробиотой, ассоциированной с воспалением (в частности, бактериальным видом *Akkermansia muciniphila*), но не самим воспалением [1].

В настоящем исследовании половозрелым самцам линии C57BL/6 вводили чистый штамм *A. muciniphila* внутрижелудочно в течении 14 дней. После этого выполняли батарею поведенческих тестов: тест «открытое поле», тест на предпочтение несоциальных запахов, тест на предпочтение социальных запахов, тест с двумя интродерами. Самцы, получавшие *A. muciniphila*, проявляли повышенную двигательную активность и не демонстрировали предпочтения запаха самки или самки-интродера в контактном тесте по сравнению с контролем.

Поскольку известно, что *A. muciniphila* продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), уксусную и пропионовую, следующей нашей задачей стало изучение влияния этих КЖК на социальное поведение мышей. В течение двух недель половозрелые самцы мышей линии C57BL/6 получали раствор солей уксусной и пропионовой кислот в питье с последующим поведенческим тестированием, аналогичным описанному выше. Потребление раствора КЖК не повлияло на

способность самцов мышей распознавать несоциальные запахи. В то же время, в тесте на предпочтение социальных запахов в группе КЖК самцы не предпочитали запах самки, в отличие от самцов контрольных групп. В тесте с двумя интродуцерами тестируемые самцы не демонстрировали предпочтения в отношении самки-интродуцера, характерного для животных дикого типа. Учитывая, что накопление *A. tuniciniphila* ассоциировано с воспалением желудочно-кишечного тракта у модельных животных, мы провели оценку эффекта приема уксусной и пропионовой кислот на экспрессии генов провоспалительных цитокинов и плотных контактов эпителия кишечника.

Таким образом, введение *A. tuniciniphila* и её метаболитов индуцировало сходные поведенческие фенотипы, что указывает на вовлеченность бактериального метаболизма в формирование предпочтения запахов и социального поведения.

Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант № 20-74-10022-П; "Программа фундаментальных научных исследований (грант «Молодежные лаборатории»)", грант № FWGZ-2024-0002.

1. M. V. Morozova, M. A. Borisova, O. A. Snytnikova, K. M. Achasova, E. A. Litvinova, Y. P. Tsentalovich, et al. Scientific Reports 2022 Vol. 12 P. 16345

## ИЗМЕНЕНИЕ СИНАПТИЧЕСКОГО ВХОДА КОМАНДНЫХ НЕЙРОНОВ ОБОРОНИТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ ПОСЛЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРЕВОЖНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ

**А.И. Арсланов<sup>1</sup>, А.И. Чумарина<sup>2</sup>, Х.Л. Гайнутдинов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук", Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Тревожность представляет собой форму поведения, определяемую как состояние ожидания возможной угрозы, которая отсутствует в явном виде в текущий момент. Реакция на тревогу, при неконтролируемой и генерализованной тревожности может стать дезадаптивными, приводя к длительному стрессу. Известно, что формирование долговременной сенситизации у моллюсков сопровождается повышением возбудимости премоторных интернейронов, а также увеличением амплитуды ВПСР. Вместе с тем вопрос об изучении клеточных механизмов тревожно-подобного состояния на примере удобных для нейрофизиологических исследований объектах, таких как моллюски, и поиска модели максимально приближенной состоянию повышенной тревожности, до сих пор остается открытым. В связи с этим, целью данной работы являлось изучение влияния тревожно-подобного состояния на мембранные характеристики премоторных интернейронов оборонительного поведения виноградных улиток с использованием поведенческой модели сенситизации оборонительного поведения.

В качестве объектов исследования использовались брюхоногие легочные моллюски - *Helix pomatia*. Тревожно-подобное состояние вырабатывалось у группы из



9 животных по системе, схожей со схемой формирования долговременной сенситизации, путем предъявления 4 ежедневных электрических стимулов со средним интервалом 1,5 часа в течение 3 дней. Сформированность тревожно-подобного состояния определяли по изменениям в поведении, которые проявлялись в виде увеличения локомоторной активности и повышения оборонительной реакции.

Электрофизиологические измерения проводились на препаратах изолированной нервной системы по стандартной методике с применением внутриклеточных стеклянных микроэлектродов. Исследовались электрические характеристики премоторных интернейронов оборонительного поведения LPa3, RPa3, LPa2, RPa2. Анализ мембранных характеристик премоторных интернейронов выявил достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение мембранного потенциала до  $-52,9 \pm 1,7$  ( $n=16$ ) мВ по сравнению с мембранным потенциалом интернейронов интактной группы ( $-59,2 \pm 2$ ) ( $n=10$ ) мВ. Также было найдено, что у животных в экспериментальной группе увеличивается частота низкоамплитудных ВПСР (амплитуда от 0,2 до 1 мВ) со снижением разброса амплитуд ВПСР в этом интервале при максимальной частоте встречаемости ВПСР с амплитудами 0,5-0,6 мВ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в результате формирования тревожно-подобного поведенческого состояния животных, мембранный потенциал покоя премоторных интернейронов оборонительного поведения смещается в сторону деполяризации. Также наблюдается тенденция к увеличению частоты низкоамплитудных ВПСР. Повышение количества ВПСР с амплитудами 0,5-0,6 мВ со снижением количества более низкоамплитудных после формирования тревожно-подобного состояния может быть связана с мобилизацией и облегчением соответствующих этим сигналам синаптических контактов при изменении поведения, что может быть доказано продолжением исследований с увеличением количества экспериментальных данных.



## **ВЛИЯНИЕ ЦИЛОСТАЗОЛА НА ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ В МОДЕЛИ ЖИВОТНЫХ MASLD; ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В ЗАЩИТЕ СИНУСОИДАЛЬНЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ**

**А.Н. Арсланова, С.Р. Абдулхаков**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией (MASLD), и его прогрессирующая форма, стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией (MASH), приводят к повреждению синусоидальных эндотелиальных клеток печени (LSEC), что является ключевым фактором развития заболевания. Целостность LSEC необходима для микрососудистого гомеостаза печени, а дисфункция эндотелиальных клеток может усугубить повреждение паренхимы печени и фиброгенез. Цилостазол, ингибитор фосфодиэстеразы-3, продемонстрировал эндотелиопротективное действие, усиливая эндотелиальную функцию, снижая апоптоз и модулируя вазоактивные медиаторы, такие как оксид азота. Однако остается неизвестным, способен ли цилостазол аналогичным образом защищать LSEC и тем самым ослаблять фиброз печени при MASLD/MASH. Мы исследовали, снижает ли цилостазол фиброз печени в модели MASLD у мышей, осложненной диабетом, уделяя особое внимание сохранению структуры LSEC. У мышей индуцировали развитие стеатогепатита плюс диабета путем комбинированного кормления высокожировой пищей (HFD), введения четыреххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>) и инъекции стрептозотоцина (STZ). Мыши были разделены на три группы: контрольная, MASH с диабетом (HFD + CCl<sub>4</sub> + STZ) и MASH с диабетом + цилостазол (HFD с добавлением 0,3% цилостазола). Гистологическое исследование показало, что лечение цилостазолом ослабляло воспаление печени и фиброз. Иммуногистохимическое исследование с окрашиванием на CD31 выявило сохранение архитектуры синусоидальных эндотелиальных клеток печени (LSEC), а также увеличение площади LSEC, что было нарушено в группе MASH с диабетом. Секвенирование РНК отсортированных LSEC выявило повышенную экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и генов, связанных с ангиогенезом, в группе цилостазола. Таким образом, эти результаты указывают на то, что цилостазол защищает клетки LSEC и, следовательно, может уменьшить воспаление и фиброз печени в модели мышей с диабетом MASLD.



## РОЛЬ PAR1-РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ ВЫЖИВАЕМОСТИ ГИППОКАМПАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПОТОМСТВА КРЫС, ОТЯГОЩЕННЫХ ГЕСТАЦИОННЫМ ДИАБЕТОМ

И.И. Бабкина<sup>1</sup>, И.Г. Савинкова<sup>1</sup>, Л.Р. Горбачева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(Пироговский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из наиболее распространённых осложнений беременности, приводящих к нарушению формирования нервной системы плода с последующим развитием когнитивных расстройств, включая синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и аутизм. Внутриутробная гипергликемия при ГСД нарушает нейрогенез, миелинизацию и ангиогенез, снижая выживаемость нейронов и запуская апоптоз в гиппокампе потомства. Целью настоящей работы было исследовать влияние активации рецепторов, активируемых протеазами-1 (PAR1), на выживаемость первичной культуры гиппокампальных нейронов, полученных от новорождённых крыс, развивавшихся в условиях ГСД.

Моделирование ГСД у крыс осуществляли переводом самок на высококалорийную диету за 28 дней до ссаживания при однократном введении стрептозотоцина на 13-й день беременности. Влияние глутамата (100 мкМ, 30 мин) и агониста PAR1 (TRAP5 10 и 100 мкМ) на выживаемость гиппокампальных нейронов, выделенных из мозга 1–3-дневных крысят самок с ГСД, оценивали с помощью МТТ-теста.

ГСД снижал выживаемость нейронов по сравнению с контролем, что согласуется с литературными данными об уменьшении числа нейронов и индукции апоптоза при ГСД. Воздействие глутамата вызывало гибель нейронов в контрольной группе на 56%, тогда как в группе с ГСД — лишь на 15%, что может свидетельствовать о повышении устойчивости к эксайтотоксичности вследствие адаптивных изменений под действием внутриутробной гипергликемии. Такая устойчивость может быть связана с инсулинозависимыми нейропротекторными механизмами, повышающими резистентность к глутаматной эксайтотоксичности.

Активация PAR1 приводит к дозозависимому нейропротекторному эффекту на фоне эксайтотоксичности в обеих исследуемых группах. Однако если в контроле увеличение выживаемости нейронов отмечалось при 100 мкМ TRAP5, то в группе с ГСД эффект проявлялся уже при 10 мкМ TRAP5 и сохранялся при 100 мкМ TRAP5. Это может происходить вследствие повышения как аффинности PAR1 к агонисту, так и экспрессии рецепторов в результате воздействия гипергликемии в пренатальный период развития гиппокампа.

В условиях депривации глюкозы TRAP5 (10 мкМ) повышал выживаемость нейронов в обеих группах, что было более выражено в группе с ГСД. Повышение концентрации TRAP5 (100 мкМ), напротив, снижало выживаемость клеток, что

согласуется с концепцией «смещённого агонизма» тромбина, при котором низкие концентрации протеазы вызывают нейропротекцию, а высокие - цитотоксичность.

Таким образом, ГСД снижает выживаемость нейронов гиппокампа, что сопровождается повышением чувствительности PAR1 и может обеспечивать защиту клеток мозга в условиях метаболического стресса и эксайтотоксичности. Модуляция PAR1-сигналинга может рассматриваться как перспективный подход к коррекции нейрональных нарушений, связанных с гестационным диабетом.

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ, грант № 23-74-01144.*

## **РОЛЬ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ В РЕТРОГРАДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МОТОРНЫХ СИНАПСОВ**

**О.П. Балезина, П.О. Богачева, Е.О. Тарасова**

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

Эндоканнабиноиды (ЭК) – липидные молекулы, синтез и выброс которых из постсинаптических структур центральных синапсов сопровождается каноническим для ЭК ретроградным торможением секреции медиатора посредством пресинаптических каннабиноидных рецепторов CB1/CB2 типа. В скелетной мускулатуре также обнаружено присутствие ферментов синтеза и деградации ЭК – арахидонилэтаноламида (АЭА) и 2-арахидонилглицерина (2-АГ) и их активность с участием CB-рецепторов. Нами впервые выявлены неканонические влияния ЭК в моторных синапсах: способность экзогенных 2-АГ и АЭА дифференцированно усиливать параметры спонтанных миниатюрных и вызванных потенциалов концевой пластинки (соответственно, МПКП и ПКП) в интактных и формирующихся синаптических контактах [1]. Целью данной работы было выяснить, могут ли потенцирующие влияния на секрецию АХ осуществляться и эндогенными ЭК, высвобождаемыми из мышц в условиях избирательного фармакологического ингибирования ферментов деградации ЭК в мышцах. Использовали аппликацию на диафрагму и мышцу голени m.EDL двух известных ингибиторов - JZL184 и URB596,- избирательно подавляющих соответственно фермент деградации 2-АГ –MAGL-, и фермент деградации АЭА - FAAH. На фоне их действия проводилась микроэлектродная регистрация МПКП и ПКП в режиме коротких ритмических залпов (50 Гц, 1сек) в синапсах диафрагмы и мышцы голени m.EDL, а также в регенерирующих (после травмы нерва) моторных синапсах m.EDL мышей. При аппликации JZL184 на интактные синапсы обоих типов мышц и регенерирующие синапсы m.EDL при генерации коротких залпов ПКП выявлен единообразный рост амплитуды МПКП и ПКП на 25% без изменений квантового состава (КС) ПКП, которые предотвращались ингибированием CB1-рецепторов и совпадали по характеру и механизмам с наблюдаемыми при действии экзогенного 2-АГ, т.е. предотвращались везамиколом, блокадой PKA, исключением из активности  $\beta$ -аррестинов. Эффекты аппликации URB 596 существенно различались в синапсах разных мышц. В синапсах диафрагмы наблюдался более широкий, чем у JZL184,



спектр эффектов потенциации параметров частоты и амплитуды МПКП, ПКП, но не КС ПКП. При этом в синапсах m.EDL не обнаружено изменений параметров ни МПКП, ни ПКП на фоне URB 596. В то же время у регенерирующих контактов m.EDL выявлены противоположные воздействия на амплитуду МПКП и КС ПКП. Таким образом, ингибирование ферментов FAАН и MAGL подтвердило возможность накопления мышечных ЭК и их потенцирующее действие на передачу в моторных синапсах, дифференцированное по выраженности и механизмам у разных мышц. Ингибиторы, JZL184 и/или URB 596, могут оказаться новым эффективным средством для усиления секреции АХ в моторных синапсах разных мышц. [1].

*Исследование выполнено в рамках Государственного задания Правительства Российской Федерации Московскому государственному университету имени М.В.Ломоносова, "грант № 121032300071-8.*

1. Балежина О.П., Богачева П.О.Тарасова Е.О. 2024. Биохимия, т.89, N10,с.1759-71.

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИММЕРСИВНОЙ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ НА МОТОРНЫЕ РЕФЛЕКСЫ У ЧЕЛОВЕКА

М. Балтин<sup>1</sup>, А. Шульман<sup>2</sup>, М. Никулина<sup>1</sup>, Е. Виноградова<sup>1</sup>,  
Д. Онищенко<sup>1</sup>, Т. Балтина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория Сириус, Россия

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Применение иммерсивной виртуальной реальности (ВР) в клинической практике и реабилитации активно расширяется, однако механизмы влияния эмоционально значимых ВР-стимулов на спинальную рефлекторную активность остаются недостаточно изучены. Несмотря на растущее клиническое применение ВР, воздействие эмоциональных и сенсорных стимулов на спинальные моторные центры, включая механизмы пресинаптического торможения и возбудимость мотонейронов, остается неясным. Экспериментальные данные показывают, что стресс-индуцирующие ВР-сцены способны модулировать активность на спинальном и супраспинальном уровнях через активацию симпатoadреналовой системы и кортикоспинальных путей. Целью исследования было оценить состояние спинальных моторных центров при воздействии иммерсивной ВР с различным эмоциональным содержанием в сравнении с маневром Йендрассика и транскраниальной магнитной стимуляцией (ТКМС). В исследовании участвовали 13 здоровых добровольцев (24,1±2,9 лет). Регистрировались Н-рефлекс и М-ответ мышцы камбаловидной при стимуляции большеберцового нерва в условиях контроля, маневра Йендрассика, субпороговой ТКМС и просмотра трех ВР-сценариев: горки, ужас и релаксация. Анализировались пороги и площадь Н- и М-ответов, а также соотношение Н/М. Основные результаты выявили четкую латерализованную асимметрию: для доминантной (правой) ноги просмотр «ужасающего» видео значительно повышал пороги Н-рефлекса ( $|\delta| = 0,57$ ,  $p \leq 0,05$ ) относительно маневра Йендрассика, указывая на спинальное торможение через активацию нисходящих ингибиторных путей и

пресинаптического торможения Ia-афферентов. Для недоминантной (левой) ноги наблюдалось противоположное - снижение порога Н-рефлекса и увеличение его площади при пугающем и расслабляющем видео, отражающее компенсаторное облегчение рефлекса. Маневр Йендрассика и ТКМС не показали значимого влияния по сравнению с контролем, демонстрируя ограниченность этих методов без выраженного эмоционального контекста. Полученные данные подтверждают, что эмоционально значимое содержание в иммерсивной ВР избирательно модулирует возбудимость сегментарных моторных цепей через активацию симпатoadренальной системы и кортикоспинальных путей. Латерализованность эффектов, высокая потенция эмоциональных стимулов и различия между пассивной эмоциональной и активной произвольной модуляцией подчеркивают уникальность ВР как мощного инструмента воздействия на спинальный и супраспинальный уровни моторного контроля с перспективой применения в нейрореабилитации и клинической практике.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 25-15-20048.*

## **РОЛЬ МЫШЕЧНЫХ И ГРАВИТАЦИОННЫХ СИЛ В МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАНСДУКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ**

**Т.В. Балтина**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Имеющиеся данные однозначно указывают на то, что механическая трансдукция в костной ткани формируется под воздействием двух взаимосвязанных источников — внешней гравитационной/опорной нагрузки и внутренних мышечных сил — и что их влияние носит синергический, а не альтернативный характер. Остеоциты, как центральные механосенсоры, интегрируют сигналы деформации и потока жидкости, переводя механические стимулы в биохимические ответы, что лежит в основе адаптации плотности и структуры кости. Гравитация и сила реакции опоры обеспечивают постоянный распределённый компрессионный и ударный стимул, критичный для поддержания минеральной плотности в целом и особенно важный для участков, испытывающих преимущественно вертикальные нагрузки; состояние невесомости или длительная разгрузка демонстрируют системную потерю МПК и ухудшение микроархитектоники даже при частичной сохранности мышечной активности. Мышечная активность создаёт локальные интенсивные изгибающие и крутящие моменты, концентрированные в местах прикрепления сухожилий, и одновременно действует как эндокринный орган, выделяя миокины, которые модифицируют костный обмен и усиливают анаболическую реакцию. Клинические наблюдения у пациентов с нейромышечными заболеваниями и после травм показывают тесную корреляцию между потерей мышечной массы и снижением костной массы, тогда как исследования в космосе и модели разгрузки подчёркивают решающую роль утраты опорной силы; вместе эти данные свидетельствуют, что ни одна из компонент не является универсально доминирующей во всех условиях, а



относительный вклад определяется локусом, характером нагрузки, неврологическим статусом и внешними обстоятельствами. Практические последствия очевидны: профилактика и лечение остеопении, а также реабилитация после травм должны опираться на комбинированный подход, направленный одновременно на поддержание или восстановление мышечной массы (силовые тренировки, при необходимости электростимуляция) и на обеспечение адекватной опорной нагрузки (ходьба, прыжки, вибрационные и центробежные методики в специфических условиях), с учётом возможности фармакологической поддержки (антисклеротиновые агенты, антирезорбенты, анаболики) и персонализации протоколов в зависимости от риска перелома и функционального статуса. Для науки приоритетными остаются разработка моделей, позволяющих изолировать вклад мышечных и гравитационных факторов, длительные клинические исследования с параллельной оценкой мышечной и костной динамики; только при комплексном понимании и интеграции биомеханических, нейроэндокринных и молекулярных аспектов можно оптимизировать интервенции, направленные на долговременное сохранение прочности скелета и снижение риска переломов.

*Работа выполнена в рамках программы «Стратегическое академическое лидерство Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ- 2030).*

## **ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА ОКСИТОЦИНА НА СЕЛЕЗЕНКУ У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ДЛИТЕЛЬНОЙ СТРЕССОРНОЙ НАГРУЗКЕ**

**А.А. Бахова, Ю.В. Кашина, И.Л. Чередник**

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия*

Актуальность. Селезенка является органом– маркером стресса. В настоящее время растет интерес к познанию физиологических механизмов стрессоустойчивости, роли различных гормонов в патофизиологии стрессорных реакций. В фокусе нашего внимания пептидный нейротрансмиттер – окситоцин. Большинство исследований указывают на то, что интраназальный путь введения окситоцина имеет преимущества. Цель – оценить изменения в селезенке у крыс после длительной стрессорной нагрузки при интраназальном введении окситоцина. Методы исследования. Исследование проведено на крысах самцах породы Вистар (n=70), разделенных на группы по 10 особей. Контрольной группой с интактными животными являлась группа А. На крысах в группах В-1, В-2, В-3 и С-1, С-2, С-3 моделировалась стрессовая нагрузка в течение 24 часов (иммобилизации в индивидуальных камерах из полимерного материала размером 16×6 см). За 15 минут перед стрессовым воздействием животные получили вещества: группы В – физиологический раствор; группы С – окситоцин. Выполняли лапаротомию с целью извлечения селезенки у групп В-1, С-1 – через 3 часа после завершения иммобилизации, у групп В-2, С-2 – через 1 сутки, у групп В-3, С-3 – через 8 суток. Селезенка тщательно отчищалась от жировой и соединительной ткани и

взвешивалась на весах (серии SK/SK-D/SK-WP) с точностью 0,0001 г. Расчет относительной массы органа производился на 100 г массы тела крыс по формуле: масса органа (г)/масса тела (г)×100%. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы IBMSPSSStatistics 27.0, Inc., США. Количественные показатели описаны с использованием медианы и нижнего и верхнего квартилей. При сравнении двух независимых выборок использовался критерий Манна-Уитни. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты. При анализе полученных данных после иммобилизации животных в течение 24 часов было выявлено, что масса селезенки в группах, получавших физиологический раствор снижалась следующим образом: в группе В-1 – на 19,8 % однако результат не является статистически значимым ( $p = 0,075$ ), В-2 – на 20,3 % ( $p < 0,001$ ) и В-3 – на 21,9% ( $p < 0,001$ ). Медианные значения относительной массы селезенки в группе В-2 – 0,153[0,152; 0,153]; в группе В-3 – 0,15[0,146; 0,151]. В группах, получавших окситоцин, статистически значимых различий с контрольной группой выявлено не было ( $p = 0,748$ ). Заключение: Селезенка является органом, обеспечивающая иммунную функцию. Иммунная система осуществляет контроль над гомеостазом организма, являясь одной из важнейших регуляторных систем. Модель длительного однократного иммобилизационного стресса у крыс характеризуется снижением массы селезенки во все исследуемые периоды (через 3 часа, через 1 и 8 суток. Группы крыс, получившие данный нейропептид имели отсутствие изменений в массе селезенки в отдаленный период. Это доказывает стресс-протективное действие окситоцина.

## **ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА ИНТЕРНЕТ-КОНТЕНТА НА СИСТЕМНЫЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

**И.М. Башарова<sup>1</sup>, Г.Г. Яфарова<sup>1</sup>, П.Е. Григорьев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Севастопольский государственный университет, Севастополь, Россия

Современная цифровая среда активно воздействует на психофизиологическое состояние человека, изменяя сенсомоторные, эмоциональные и физиологические параметры. Разные типы интернет-контента могут по-разному влиять на нейрофизиологические процессы.

Цель исследования - определить влияние различных типов интернет-контента на психофизиологические показатели студентов.

В исследовании приняли участие 52 студента в возрасте от 19 до 25 лет. Все участники дали информированное согласие на участие в исследовании. Определяли время и структуру интернет-активности, тип доминирующего интернет-контента. Для регистрации параметров (сенсомоторные реакции, память, теппинг-тест, САН, гемодинамика) использовался компьютерный комплекс «LUM» (Локальный Универсальный Мониторинг), сертифицированный для проведения





психофизиологических исследований. Анализ данных осуществлялся с использованием t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона.

Участники были разделены на три группы по преобладающему виду цифровой деятельности: первую группу составляли пользователи социальных сетей, проводящие основную часть времени в соцсетях, вторую - студенты, ориентированные на развлекательный контент (онлайн-игры, видео, музыка и др.), а третью - участники, использующие интернет преимущественно для учебных и рабочих целей. Среднее время слухо- моторной реакции у группы «соцсети» составило  $429,81 \pm 18,28$  мс, тогда как у группы «учеба/работа» -  $536,11 \pm 52,57$  мс ( $p < 0,05$ ). В теппинг-тесте студенты, ориентированные на развлекательный контент, показывали значительно большее количество нажатий: в синхронном тесте -  $199,20 \pm 29,29$  правой рукой и  $165,80 \pm 25,37$  левой рукой против  $118,20 \pm 29,22$  и  $96,33 \pm 20,77$  у группы учебного контента ( $p < 0,05$ ). В хаотичном теппинге различия сохранялись:  $257,91 \pm 26,18$  правой рукой против  $153,61 \pm 29,57$  ( $p < 0,05$ ). В тестах семантической и механической памяти время выполнения между группами не различалось, однако точность восстановления была ниже у группы «соцсети» ( $0,47 \pm 0,02$  против  $0,61 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ). Показатели САН выявили снижение самочувствия (в среднем  $3,5 \pm 0,4$  балла), активности ( $3,2 \pm 0,3$ ) и настроения ( $3,4 \pm 0,3$ ) у пользователей развлекательного контента, тогда как учебная группа сохраняла значения в пределах 4,2-4,5 баллов. Гемодинамические показатели также различались: пульсовое давление у студентов, уделяющих много времени социальным сетям, было ниже ( $35,88 \pm 1,23$  мм рт.ст.) по сравнению со студентами, использующими интернет преимущественно для учебы и работы ( $42,22 \pm 2,59$  мм рт.ст.,  $p < 0,05$ ), а индекс Кердо - выше ( $11,29 \pm 2,16\%$  против  $1,64 \pm 5,16\%$ ,  $p < 0,05$ ), что отражает усиление симпатикотонии.

Таким образом, развлекательный интернет-контент ассоциирован с ускорением сенсомоторных реакций, повышением моторной активности, снижением точности памяти и нарушением эмоционально- вегетативного баланса.



## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАЗИВИНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В СЛИЗИСТОЙ НОСА

А.В. Безбрызгов, Р.Р. Нигматуллина, Г.Ф. Абзалетдинова

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ, Казань, Россия

Исследование экспрессии генов слизистой носа помогает изучать физиологические механизмы, происходящие в тканях. Экспрессия генов слизистой носа изменчива и зависит от приема лекарств. У неполовозрелых крыс линии Wistar меняется экспрессия генов адренорецепторов (АР) при медикаментозном рините (adra1a, adra1b, adra1d, adra2a, adra2b, adra2c) [1]. Эти механизмы в слизистой носа изучены недостаточно. Цель: Определение экспрессии генов адренорецепторов в слизистой носа неполовозрелых крыс после 28 дней применения агониста альфа-адренорецепторов називина. Метод. Объект исследования неполовозрелые крысы линии Wistar от 63 до 70 дней. Животные были поделены на 2 группы – контрольная (n=11) и основная (n=12). Основной группе крыс капали в нос називин в дозе 3 мкг/100г в нос по капле 3 раза в день 28 дней. Контрольная группа получала физиологический раствор в нос в том же объеме и в те же дни [2]. РНК получали из тканей слизистой носа с использованием реагента для выделения суммарной РНК ExtractRNA (Евроген, Россия) и ингибитора РНКаз RiboCare (Евроген, Россия) согласно протоколу. Синтез кДНК проводили с использованием набора реактивов MMLV RT kit (Евроген, Россия) и мРНК. Оценка уровня экспрессии генов выполнялась методом ПЦР в реальном времени. Последовательности олигонуклеотидных праймеров для гена adra1a, adra1b, adra1d, adra2a, adra2b, adra2c, Maoa, 18 sRNA синтезировались в «Евроген» (Россия). Амплификацию и визуализацию результатов проводили на приборе CFX96 (BioRad, США) с использованием кДНК и коммерческой смеси для ПЦР 5x qPCRmix-HS SYBR (Евроген, Россия). Результаты. К 30-м суткам у неполовозрелых крыс в слизистой носа увеличивается экспрессия гена adra1a в 4,47 раза 1,00 (0,80-1,24); 4,47 (3,89-5,11) (p<0,05). Уровень экспрессии генов maoa после 28 дней применения интраназальных агонистов снижен 0,55 (0,27-1,10); 1,00 (0,27-3,64). Обсуждение. Физиологические механизмы вызваны перестройкой в регуляции тканей слизистой носа через активацию альфа1-адренорецепторов, которые влияют на ёмкостные сосуды. К 28 дню в тканях слизистой носа развивается периваскулярный и интерстициальный отек за счет развившейся ранее десенситизации адренорецепторов. Данную перестройку гена adra1a можно объяснить снижением уровня эндогенного синтеза норадреналина в тканях. Это подтверждается снижением уровня экспрессии генов maoa после 28 дней применения нафтизина 0,55 (0,27-1,10).

*Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда, грант 23-15-00417.*

1. Daikevich M.S., Wallace D.V., Amrol D.J., et al. Rhinitis 2020, updating practice parameters. J Allergy Clin Immunol. 2020, 146(4), 721-767.
2. Безбрызгов А.В., Нигматуллина Р.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Иванова Е.С. Ульянов. мед.-биол. ж. 2025, Влияние серотонина на сократимость миокарда левого желудочка у неполовозрелых крыс с моделью медикаментозного ринита (1), 104–113.



## ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ В ОСТЕОСИНТЕЗЕ: РЕШЕТЧАТЫЕ ИНТРАМЕДУЛЛЯРНЫЕ СПЕЙСЕРЫ ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ДОСТАВКИ АНТИБИОТИКОВ

И.А. Беспалов

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

В настоящее время для лечения переломов с инфекционными осложнениями используют интрамедуллярный остеосинтез. Традиционным методом локальной антибиотикотерапии является использование временного спейсера с покрытием. Как правило, в состав покрытия входит костный цемент, импрегнированный антибиотиками. Однако такой подход имеет существенные ограничения, связанные с неэффективным высвобождением лекарственного препарата из костного цемента (не превышающего 1 % от массы импрегнированного препарата).

Для решения обозначенной проблемы в работе предлагается интегрировать решетчатую структуру в конструкцию спейсера. Данный подход позволяет независимо оптимизировать высвобождение антибиотиков за счет изменения макроархитектуры решетчатой структуры или лекарственного состава, при сохранении необходимых прочностных характеристик спейсера.

В качестве объектов исследования в настоящей работе были выбраны три типа решетчатых структур. Экспериментальная часть включала механические испытания по схеме чистого изгиба, а также *in vitro*- исследования, направленные на анализ кинетики высвобождения антибиотиков из костного цемента. В качестве образцов сравнения использовались сплошные стержни с покрытием. Для исследования напряженно-деформированного состояния решетчатых структур было сформировано пять конечно-элементных моделей, состоящих из различных наборов элементов. Верификация моделей проводилась путем сопоставления численных данных с результатами натурных испытаний.

В рамках экспериментов *in vitro* было выявлено, что решетчатая структура обеспечивает более эффективное высвобождение антибиотиков из костного цемента (на 59–138 % для цефазолина и на 28–117 % для ванкомицина) по сравнению с контрольными образцами. Натурные испытания показали, что заполнение свободного объема решетчатых структур цементом существенно увеличивает жесткость конструкции. На основании полученных данных разработан решетчатый интрамедуллярный спейсер и построена его конечно-элементная модель, верифицированная при помощи натурных испытаний.

Таким образом, впервые предложена и экспериментально подтверждена концепция решетчатого интрамедуллярного спейсера. Данная конструкция обеспечивает синергетическое сочетание двух критических параметров: биомеханическую стабильность имплантата и двухкратное увеличение высвобождения лекарственных препаратов из костного цемента по сравнению с традиционными спейсерами. Разработанная численная модель позволяет прогнозировать поведение имплантата под воздействием эксплуатационных нагрузок и оптимизировать геометрические параметры решетчатой структуры.

## **СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ НА ЛЕГОЧНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС**

**Д.Ф. Билалова, Р.Р. Нигматуллина**

*ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия*

Актуальность. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) — биогенный амин, синтезируемый преимущественно в кишечнике и эндотелии лёгких, участвует в регуляции сердечно-сосудистой функции, однако его роль в условиях функциональной нагрузки на малый круг кровообращения у растущего организма изучена недостаточно. В то время как у взрослых животных широко применяется экспериментальная модель монокроталин-индуцированной повышения давления в легочной артерии, данные о реакции серотонинергической системы неполовозрелого организма отсутствуют. Цель исследования — Исследование дозозависимого влияния серотонина на параметры сократимости миокарда правого желудочка (ПЖ) у неполовозрелых крыс в условиях экспериментальной функциональной нагрузки на легочное кровообращение. Методы. Исследование выполнено на 120 крысах-самцах линии Wistar (4–8 недель постнатального развития). Экспериментальной группе (n=60) однократно вводили монокроталин (60 мг/кг подкожно), контрольной группе (n=60) — физиологический раствор. Функциональную нагрузку оценивали еженедельно с помощью трансторакальной эхокардиографии и инвазивного измерения давления в лёгочной артерии. In vitro сократимость миокарда ПЖ оценивали на установке Powerlab (adstruments) при воздействии серотонина в концентрациях 0,1; 1,0 и 10,0 мкМ. Статистический анализ проводили в Statistica 10.0 ( $p < 0,05$ ). Результаты. Введение монокроталина вызывало достоверное повышение давления в лёгочной артерии уже к 1-й неделе (в 2,88 раза выше контроля) с прогрессированием до 3,54-кратного увеличения к 4-й неделе. Отмечалась гипертрофия ПЖ с последующим истончением стенки и дилатацией полости, снижение фракции выброса левого желудочка и ухудшение сократимости миокарда ПЖ. Серотонин в концентрации 1 мкМ на 2–3 неделе эксперимента удлинял время расслабления ПЖ без изменения амплитуды сокращений, что указывает на преимущественное влияние на диастолическую функцию миокарда. У животных экспериментальной группы реакция на серотонин была нарушена: снижалась амплитуда сокращений и изменялись временные параметры, особенно на 2-й и 4-й неделях. Заключение. Таким образом, у неполовозрелых крыс при монокроталин-индуцированной функциональной нагрузке на легочное кровообращение серотонин оказывает двунаправленное влияние на миокард правого желудочка: на ранних этапах — усиление сократимости, отражающее адаптивные возможности растущего организма, на поздних — ослабление как инотропной, так и диастолической функции.



Полученные данные расширяют представления о возрастных особенностях серотонинергической регуляции сердца в условиях физиологического и функционального развития сердечно-сосудистой системы.

*Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда, грант 23-15-00417.*

## **ВЛИЯНИЕ ГИДРОСУЛЬФИДА НАТРИЯ И N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ В МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ МИГРЕНИ С АУРОЙ**

**К.С. Богатова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Мигрень – неврологическое заболевание, характеризующееся многофазными приступами головной боли и различными симптомами (фотофобия, аллодиния). Риск развития мигрени связывают с повышенный уровнем гомоцистеина в крови, который вызывает повреждение эндотелия сосудов и окислительный стресс. Известно, что сероводород имеет антиоксидантные, противовоспалительные и сосудорасширяющие свойства и снижает патологическое действие гомоцистеина на организм. Цель – изучить эффективность использования гидросульфида натрия и N-ацетил-L-цистеина для предотвращения развития хронической мигрени у крыс с гипергомоцистеинемией.

Было сформировано 6 групп самцов крыс линии *Wistar* в возрасте 5-7 месяцев: 1) контрольная группа (n=11); 2) ГГц – крысы, рожденные от самок на метиониновой диете (n=9); 3) K+NaHS – контрольные крысы, получавшие инъекции гидросульфида натрия (NaHS) (n=7); 4) ГГц+NaHS – крысы с ГГц, получавшие инъекции NaHS (n=9); 5) K+NAC – контрольные крысы, получавшие инъекции N-ацетил-L-цистеина (NAC) (n=5); 6) ГГц+NAC – крысы с ГГц, получавшие инъекции NAC (n=8). Мигрень с аурой моделировали повторной аппликацией 1 М KCl на твердую мозговую оболочку (5 аппликаций через день). Крысам, которым вводили NaHS/NAC, моделирование мигрени проводили после двухмесячного курса инъекций данных веществ. Поведенческие реакции оценивали в тестах «Открытое поле», «Темно-светлая камера»,

«Волоски Фрея». Спектрофотометрическим методом анализировали содержание малонового диальдегида (МДА), активность глутатион пероксидазы (ГП), концентрацию общего сульфида (HS-) и скорость синтеза HS- в тканях мозга после окончания эксперимента.

Повторная аппликация 1 М KCl вызывала у животных группы ГГц сокращение двигательной, исследовательской активности; усиление тревожности, которое проявлялось в увеличении количества актов груминга и снижении времени выхода из центра открытого поля; развитие светобоязни, о чем свидетельствовало уменьшение времени первого захода в темную камеру и времени пребывания в светлой камере; понижение механических порогов базальной и пост-аппликационной

чувствительности. Предварительное введение NaHS и NAC восстанавливало эти показатели до контрольных значений, нивелируя эффекты аппликации KCl.

Биохимические исследования выявили увеличение концентрации МДА, снижение активности ГП, концентрации HS- и синтеза HS- в группе ГЦ. Предварительное введение NaHS и NAC не влияло на концентрацию МДА, но NaHS вызывал снижение активности ГП, а NAC – наоборот восстанавливал активность ГП до контрольных значений. Содержание общего HS- и синтез HS- были увеличены в группах с введением NaHS и NAC.

Таким образом, пренатальная гипергомоцистеинемия вызывает окислительный стресс в мозге, тем самым ухудшая поведенческие реакции, а введение гидросульфида натрия и N-ацетил-L-цистеина предотвращает развитие хронической мигрени, неоднозначно влияя на показатели оксидативного стресса.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства КФУ, ПРИОРИТЕТ-2030.*

## КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ В ИЗУЧЕНИИ ВЕГЕТОСОМАТИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ

**М.А. Богатырев, М.С. Сайфутдинов**

*ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия*

Прямой обмен информацией между вегетативной и моторной системами скрыт от внешнего наблюдателя. Сделать его доступным для изучения можно, используя кондиционирующие воздействия: меняя баланс афферентации от экстеро- и интероцепторов. Этот подход использовался в Казанской физиологической школе в 70–80е годы XX века. Были созданы экспериментальные модели повышения интенсивности интероцептивной активности. Количественная оценка параметров тонического защитного рефлекса скелетных мышц - информационный выход модели, отражающий состояние вегетосоматического барьера. Эти сведения экстраполировались на человека через клинические модели, в которых источником интенсивной интероцепции выступал очаг воспаления или травма. Этот подход в русле развития идей Казанской физиологической школы был использован в ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России для описания механизмов перестройки двигательных программ после коррекции анатомических пропорций тела. Встал вопрос о роли вегетосоматических отношений в постоперационном восстановлении моторных и вегетативных функций после комплексного повреждения нервных структур. Классическая Казанская модель не могла быть использована в неизменном виде из-за наличия во время операции анестезии. Нами разработана модифицированная модель, в которой сохраняются разработанные в Казани принципы и подходы. Структурным субстратом выбран спинной мозг в условиях хирургической коррекции деформации позвоночника. Индикатор состояния вегетосоматических отношений - степень сопряженности систем терморцепции и активности мышц. При температурном комфорте она



отсутствует. Но мышечный тонус повышается при охлаждении тела, что доказывает наличие соответствующих интернейронных каналов для обмена информацией между моторным и терморегуляционным центрами. В нашей модели использование тонической активности мышц невозможно, из-за эффектов анестезии. Оценивалась степень сопряжённости порогов восприятия тепла и боли от горячего (ограничивающих область температурного комфорта) и интенсивности ЭМГ при максимальном напряжении мышц (потенциал активации мотонейронного пула). Сколиоз влияет на состояние мышц ребёнка, а через внутренние органы на вегетативную нервную систему. В отличие от здоровых детей у пациентов со сколиозом отмечается слабая сопряжённость между параметрами системы терморепреции и активностью мышц. В послеоперационном периоде степень сопряжённости интенсивности активности двигательных единиц и параметров терморепреции может усиливаться или ослабевать в зависимости от тормозной или активационной фазы состояния моторного центра, т.е. для внешнего наблюдения становится доступным информационный обмен между вегетативной и моторной системами, осуществляемый через вегетосоматический барьер, который в норме этот обмен блокирует. Это создаёт условия для изучения работы данного физиологического механизма.

## **ИЗМЕНЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ МЫШЦ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА**

**П.О. Богачева<sup>1</sup>, Д.С. Спесивцев<sup>1</sup>, Г.Ф. Закирьянова<sup>1,2</sup>, О.П. Балезина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия

Статины являются распространенными лекарственными препаратами, используемыми для снижения уровня холестерина в крови. Ингибируя фермент ГМГ-КоА редуктазу, они препятствуют синтезу холестерина в печени и тем самым снижают риск возникновения целого ряда сосудистых заболеваний. Однако, хронический прием статинов может сопровождаться развитием побочных эффектов в отношении скелетных мышц, где могут развиваться слабость, миалгии, миозиты и т.д. Есть данные и о негативном влиянии статинов на функционирование моторных синапсов. Важной сигнальной и трофической функциями в нервно-мышечных синапсах обладает эндоканнабиноидная система, на работу которой могут оказывать влияние статины. При этом может снижаться экспрессия каннабиноидных рецепторов, изменяться активность ферментов синтеза/деградации эндоканнабиноидов [1]. Какое влияние оказывает хроническая терапия статинами на эффекты эндоканнабиноидов в отношении параметров синаптической передачи – на данный момент остается неизвестным. Целью работы было выяснить, как повлияет хронический пероральный прием наиболее распространенного препарата из группы

статинов, аторвастатина, на нервно-мышечную передачу и на эффекты эндоканнабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерина (2-АГ) в моторных синапсах мышцы. На протяжении 4 недель животные получали перорально ДМСО либо аторвастатин (10 мг/кг), после чего проводили микроэлектродную регистрацию спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) в изолированных нервно-мышечных препаратах *m. EDL*. У мышей, получавших аторвастатин, параметры МПКП (амплитуда, частота, время нарастания и полуспада) не имели достоверных отличий по сравнению с мышцами, получавшими ДМСО. То есть, сам по себе данный статин значимо не влияет на спонтанную синаптическую передачу. Однако эффекты анандамида (10 мкМ) у этих двух групп животных отличались. Ранее мы показали, что анандамид при острой аппликации не влияет на параметры МПКП в *m. EDL*. Точно так же и у животных, хронически получавших ДМСО, аппликация анандамида не оказывала никакого эффекта на протяжении 2 часов инкубации. У мышей, получавших аторвастатин, анандамид вызывал статистически значимый прирост амплитуды МПКП на втором часу инкубации, не влияя при этом на остальные параметры МПКП. Из наших предыдущих исследований известно, что 2-АГ (1 мкМ) при острой аппликации приводит к увеличению амплитуды МПКП. Но у животных, получавших аторвастатин, эффекты этого эндоканнабиноида исчезли: в присутствии 2-АГ не наблюдалось достоверных изменений параметров МПКП. Таким образом, хроническая терапия аторвастатином влияет на сигналинг анандамида и 2-АГ в моторных синапсах мышцы, при этом анандамид приобретает способность усиливать спонтанный выброс медиатора, а 2-АГ утрачивает. Это может являться следствием перестроек активности ключевых ферментов и рецепторов эндоканнабиноидной системы и, следовательно, требует дальнейшего изучения механизмов подобных изменений.

1. Kalkan H. et al., *Cell Death Dis.* 2023. 14(8), pp. 544.

## ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА

**Э.А. Бухараева**

*Казанский институт биохимии и биофизики Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН», Казань, Россия*

Нервно-мышечное соединение – ключевая структура, обеспечивающая передачу возбуждения от мотонейрона к скелетной и дыхательной мускулатуре для инициации сокращения мышечных волокон. Сложные взаимодействия между элементами этой тройственной структуры (нервная терминаль - перисинаптическая шванновская клетка – концевая пластинка) обеспечивают гомеостатическую пластичность и адаптивность всей нервно-мышечной системы, необходимые для поддержания эффективного функционирования, при изменении внешних и внутренних факторов, таких как физическая нагрузка, старение, нейродегенеративные заболевания. Охарактеризованы две основные формы гомеостатической





пластичности: внутренняя пластичность и синаптическое масштабирование. Внутренняя пластичность изменяет присущие отдельным нейронам электрические свойства за счет распределения ионных каналов, а синаптическое масштабирование изменяет силу синапсов за счет таких механизмов, как распределение рецепторов нейротрансмиттеров. Пресинаптическая гомеостатическая пластичность стабилизирует синаптическую передачу, противодействуя изменениям локализации и функций рецепторов концевой пластинки, путем модуляции процесса секреции нейромедиатора или изменения морфологических и функциональных параметров аксона, которые проявляются при старении, повышенной ритмической активности и некоторых нейродегенеративных заболеваниях. При частичной блокаде постсинаптических холинорецепторов показано увеличение квантовой секреции медиатора, что демонстрирует проявление гомеостатической пластичности. Постсинаптическая гомеостатическая пластичность проявляется в изменении величины мембранного потенциала и/или плотности рецепторов на постсинаптической мембране, что обеспечивает поддержание синаптической силы. Вклад в обеспечение гомеостатической пластичности вносят также и перисинаптические шванновские клетки, которые за счет выделения глиотрансмиттеров могут влиять как на спилловер ацетилхолина из синаптической щели, так и процесс выделения ацетилхолина из нервных терминалей. Исследования, проведенные в нашей лаборатории биофизики синаптических процессов на нервно-мышечных синапсах мышц разного функционального профиля (дыхательной диафрагмальной, постуральной камбаловидной, локомоторных – поднимателе уха и длинном разгибателе пальца) показали, что гомеостатические пластические изменения наблюдаются в процессе старения мышечных, при изменении ритмической активности синапсов и под действием адренергических соединений. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что симпатическая иннервация скелетной мускулатуры и нервно-мышечного контакта вносит значимый вклад в обеспечение пластических изменений синаптической передачи, влияя на процессы секреции ацетилхолина и стабильность постсинаптических холинорецепторов при стрессе, старении и ряде нейродегенеративных заболеваний.

*Поддержано госзаданием КИББ ФИЦ КазНЦ РАН.*



## РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ МЫШИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Д. Бучареб, И.Ф. Шайдуллов, Д.М. Сорокина, Г.Ф. Ситдикова

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Синдром раздраженного кишечника (СРК), является распространенным функциональным расстройством кишечника, характеризующийся нарушением моторики кишечника и висцеральной гипералгезией. В настоящее время механизм развития СРК изучен недостаточно; однако, как сообщается, психологический стресс и нарушение оси «мозг-кишечник» играют ключевую роль в этиопатологии СРК. В настоящее время все больше исследований сообщают о роли сероводорода ( $H_2S$ ) в патофизиологии СРК. Было показано, что инъекция гидросульфида натрия ( $NaHS$ ), донора  $H_2S$ , заметно облегчает воспаление и окислительный стресс при постинфекционном СРК. Более того, было высказано предположение, что повышенная регуляция сигнализации CBS/ $H_2S$  в нейронах ганглиев задних корешков, иннервирующих толстую кишку, способствует хронической висцеральной гипералгезии в модели СРК у крыс. На сегодняшний день  $H_2S$  проявляется как модулятор моторики желудочно-кишечного тракта при многих заболеваниях, но его участие в СРК до сих пор неизвестно. Целью нашего исследования была оценка влияния сероводорода на спонтанные и вызванные карбахолином сокращения толстой кишки крысы.

Регистрировали сокращения сегментов толстой кишки мыши длиной 5-7 мм в изометрических условиях на 4х канальной установке фирмы Biopac (США). В течение всего эксперимента препарат омывался раствором Кребса при температуре  $37^{\circ}C$ , с постоянной подачей карбогена ( $5\%CO_2 / 95\%O_2$ ). Для оценки влияния  $H_2S$  проводили кумулятивную аппликацию  $NaHS$  в концентрациях 1, 5, 10, 50, 100, 200, 300, 500 и 1000 мкМ. При низких значениях (до 100 мкМ)  $NaHS$  не вызывал достоверных изменений амплитуды сократительной активности в исследуемых группах. Дальнейшее увеличение концентрации до 200, 300, 500 и 1000 мкМ, приводило к значительному уменьшению амплитуды сокращений сегментов толстой кишки до 53% ( $n=5$ ,  $p>0.05$ ), 42%, 37%, и 29% ( $n=5$ ,  $p<0.05$ ), соответственно, относительно исходных значений контрольной группы. В группе СРК угнетающие эффекты  $NaHS$  в концентрациях до 300 мкМ не проявлялись ( $n=6$ ,  $p>0.05$ ), при этом в концентрациях 500 и 100 мкМ были ниже, чем в группе контроля. Так группе СРК, амплитуда сокращений при добавлении  $NaHS$  в концентрации 300 мкМ снижалась до 69% и до 54% при 1000 мкМ ( $n=6$ ,  $p<0.05$ ).

Таким образом, донор сероводорода оказывает угнетающее действие на спонтанную сократительную активность, при этом при моделировании СРК наблюдается снижение чувствительности гладкомышечных клеток к сероводороду, что указывает на участие сероводорода и мишеней его действия в механизмах нарушения двигательной активности желудочно-кишечного тракта при СРК.



## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТИРАМИНА НА СПОНТАННУЮ НЕЙРОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГИППОКАМПА НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Е.А. Васильева, А.В. Яковлев

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Следовые амины, такие как тирамин, бета-фенилэтиламин и другие, структурно аналогичны классическим моноаминовым нейротрансмиттерам. Они связываются с метаботропными рецепторами, названными рецепторами, ассоциированными со следовыми аминами (TAAR), которые широко распространены как у животных, так и у человека. Сообщается, что через TAAR1 подтип рецепторов следовые амины моделируют дофаминергическую и серотонинергическую системы, а также потенциально имеют влияние на глутаматергическую систему, увеличивая встраиваемость NMDA-рецепторов постсинаптической мембраны. При этом известно, что сочетание возбуждающих глутаматергических и ГАМК-ергических токов в гиппокампе новорожденных грызунов на первых неделях жизни проявляется в виде характерных синхронизированных паттернов электрической активности по типу гигантских деполяризующих потенциалов (ГДП). Однако потенциальное влияние TAAR1 агонистов на активность в развивающихся нейронных сетях на данный момент остается неизученным. Цель исследования - определить наличие модулирующего действия агониста TAAR1 тирамина на спонтанную сетевую активность гиппокампа крыс на этапе раннего постнатального развития мозга.

Эксперименты проводились на переживающих горизонтальных срезах гиппокампа крыс линии Vistar в возрасте P1-P7, где P0 – день рождения. Для анализа сетевой и синхронизированной активности нейронной сети гиппокампа с помощью внеклеточного электрода регистрировали базовую нейрональную активность (10 мин), а затем эффекты аппликации селективного агониста TAAR1 тирамина (20 мкМ, 25 мин) на популяционную (частоту множественных потенциалов действия) и синхронизированную активность (частоту ГДП) пирамидных нейронов области СА3. После аппликации производилась отмывка и регистрация активности до восстановления первоначальных значений (25 мин). При анализе полученных данных выявлено угнетение как популяционной, так и синхронизированной нейрональной активности гиппокампа. В ходе аппликации тирамина частота МПД снижалась в 89% случаев (16 из 18 срезов,  $N = 7$ ,  $p < 0.05$ ). Уменьшение спонтанной активности нейронов в срезах наблюдалось в диапазоне от 1,2 до 3,5 раз. В ходе отмывки восстановление частоты МПД до исходных значений зарегистрировано в 54% срезов. При анализе сетевой активности выявлено снижение частоты ГДП под влиянием тирамина также в 89% срезов (16 из 18 срезов,  $N = 7$ ,  $p < 0.05$ ). Урежение ГДП наблюдалось в диапазоне от 1,2 до 41 раз (в среднем в 10,5 раз,  $p < 0.05$ ). Восстановление частоты ГДП до исходных значений после окончания аппликации тирамина зарегистрировано в 80% срезов. Таким образом, агонист TAAR1 тирамин продемонстрировал отрицательную модуляцию глутамат и ГАМК-зависимых событий в нейронах гиппокампа крыс в первую постнатальную неделю.

## РОЛЬ $\beta$ , $\alpha_1$ , $\alpha_2$ -АР И ХР В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Л.И. Вахитов<sup>1,3</sup>, Т.Л. Зефилов<sup>1</sup>, И.Г. Камалов<sup>2</sup>, Э.Н. Ягудина<sup>3</sup>, Е.Н. Сарафанникова<sup>4</sup>,  
И.Х. Вахитов<sup>5</sup>, А.М. Миндубаев<sup>5</sup>, Д.В. Охотин<sup>5</sup>, Д.С. Чистов<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, Казань, Россия

<sup>3</sup>ГАУЗ ГKB 7 им. Садыкова М.Н., Казань, Россия

<sup>4</sup>ГАУЗ РЦОЗ и МП, Казань, Россия

<sup>5</sup>Казанский государственный аграрный университет, Казань, Россия

<sup>6</sup>АО "Таиф", Казань, Россия

Обоснование цели исследования: Изучено влияние стимуляции  $\beta$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -адренорецепторов (АР) и холинорецепторов (ХР) на сердечную деятельность крыс с ампутацией, полной и неполной атрофией задних конечностей после 4-недельных мышечных тренировок. Оценивались показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ударного объема крови (УОК). Методы исследования: Регистрацию реограммы осуществляли методом тетраполярной грудной реографии по Кубичеку, с использованием прибора РПГ-204. Оценивали симпатические и парасимпатические влияния на сердце крыс по динамике ЧСС и УОК после стимуляции  $\beta$ -АР - изопротеренолом,  $\alpha_1$ -АР - фенилэфрином,  $\alpha_2$ -АР - метидином и ХР - карбахолином в дозе 0,1 мг/кг. Результаты и заключения: Как показали наши исследования при стимуляции  $\beta$ -АР - изопротеренолом у животных ампутантов после тренировок прирост ЧСС снизился (с 56,0 до 21,1 уд/мин), а прирост УОК вырос (с 0,032 до 0,151 мл) ( $P<0,05$ ). У животных с атрофией задних конечностей прирост УОК был меньше (0,077-0,108 мл). При введении стимулятора  $\alpha_1$ -АР (фенилэфрин): у ампутантов тренировки усилили снижение ЧСС (с 60,0 до 102,0 уд/мин) и увеличили УОК на 0,019 мл ( $P<0,05$ ). У животных с атрофией УОК снижался. Введение стимулятора  $\alpha_2$ -АР (метидина) вызвало у ампутантов урежение ЧСС с 56,6 до 111,7 уд/мин, УОК вырос на 0,058 мл ( $P<0,05$ ). При полной атрофии ЧСС не менялась. Стимуляция ХР (карбахолином) привело у ампутантов к снижению ЧСС (с 36,6 до 91,7 уд/мин) и УОК (с 0,031 до 0,087 мл) ( $P<0,05$ ). Таким образом, у животных с ампутацией одной из задних конечностей, подверженных мышечным тренировкам при стимуляции  $\beta$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ -АР ЧСС увеличивается меньше, а УОК больше, чем у тренированных животных с полной и неполной атрофией задних конечностей. У животных с полной и неполной атрофией задних конечностей в процессе мышечных тренировок при стимуляции ХР ЧСС достоверно не изменяется. У тренированных животных с ампутацией одной из задних конечностей при стимуляции ХР УОК снижается больше, чем ЧСС.



## ПОСЛЕДСТВИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ ПРОЯВЛЯЮТСЯ ВО ВТОРОМ ПОКОЛЕНИИ В ГЛЮКОКОРТИКОИД-ЗАВИСИМОЙ ДИСФУНКЦИИ ГЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И КОГНИТИВНОМ ДЕФИЦИТЕ

О.В. Ветровой, С.С. Потапова, Е.И. Тюлькова

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Гипоксия во время беременности — один из ключевых факторов, способных оказывать долговременное влияние на здоровье потомства. Предполагается, что именно глюкокортикоидный стресс матери играет ключевую роль в нарушении нормального развития мозга потомства, что приводит к формированию неврологических и эндокринных патологий во взрослом возрасте. Эти изменения затрагивают нарушение функционирования глюкокортикоидной системы, играющей ключевую роль в регуляции метаболизма, иммунитета и развития мозга, которые сохраняются на протяжении всей жизни и могут передаваться следующим поколениям. Данное исследование направлено на изучение изменений работы глюкокортикоидной и глимфатической систем мозга потомства самок крыс, переживших пренатальную гипоксию. Работа проведена на крысах линии Вистар. Самок крыс на 14-16 сутки беременности подвергали действию тяжелой гипобарической гипоксии (3 сеанса по 3 ч при 180 мм.рт.ст. с интервалами между сеансами 24 ч). К контрольным и пренатально гипоксированным самкам в возрасте трёх месяцев подсаживали интактных самцов. Дальнейшее исследование проводили на самцах второго поколения. Потомки пренатально гипоксированных самок проявляли сниженную исследовательскую активность (открытое поле) и депрессивное поведение (тест Порсолта), а также ухудшение пространственной памяти (водный лабиринт Морриса), прогрессирующее с возрастом. В их плазме крови и гиппокампе обнаружено увеличение концентрации кортикостерона, сопровождающееся уменьшением экспрессии глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в гиппокампе при отсутствии изменений относительного содержания мРНК *nr3c1* и повышении транскрипции глюкокортикоид-зависимых генов. Ответом на действие глюкокортикоидных рецепторов, являющихся транскрипционными факторами, выступает снижение относительного содержания мРНК *aqr4* и белка AQP4 в гиппокампе, сопровождающееся накоплением бета-амилоида, что в совокупности указывает на снижение эффективности работы глимфатической системы и, предположительно, вызывает наблюдаемое нарушение пространственной памяти и депрессивно-подобное поведение. Таким образом, последствия пренатальной гипоксии оказывают негативное влияние даже на второе поколение, проявляясь в нарушениях эффективности работы глимфатической системы, депрессивном поведении и нарушении пространственной памяти, опосредованных гиперпродукцией глюкокортикоидов.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант 25-75-10002.*

## ПРЯМЫЕ КОРТИКАЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ ВО ВРЕМЯ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ *in vivo*

Д.Е. Винокурова<sup>1</sup>, Б.Р. Мингазов<sup>1</sup>, Г.Ф. Закирова<sup>1</sup>, А.Р. Насретдинов<sup>1</sup>, Р.Н. Хазипов<sup>1,2</sup>, А. В. Захаров<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Университет Экс-Марсель, Средиземноморский институт нейробиологии (INMED), Марсель, Франция

<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Распространяющаяся деполяризация (РД) – это феномен, представляющий собой самоподдерживающуюся волну массовой и длительной деполяризации мембран нейронов и астроцитов, инициируемую различными патологическими условиями (ишемия, травма, эпилепсия). РД считается ключевым патофизиологическим механизмом, лежащим в основе ауры мигрени, а также прогрессирования повреждения ткани при инсульте, черепно-мозговой травме и субарахноидальном кровоизлиянии. Несмотря на значимость, детекция РД в клинической практике остается сложной задачей, что стимулирует поиск новых надежных методов. Недавно был предложен метод, основанный на исследовании прямых кортикальных ответов (ПКО) – потенциалов, вызываемых электрической стимуляцией коры. В данной работе была охарактеризована динамика изменения ПКО во время РД, а также проведена оценка применимости ПКО для детекции и отслеживания распространения волн РД.

Исследование проводилось на анестезированных уретаном (1.5г/кг, в.б.) крысах линии Вистар *in vivo*. С помощью субдуральной 60-канальной ЭКоГ-матрицы и двух интракортикальных 16-канальных электродов регистрировали ПКО (при стимуляции коры), а также сенсорно-вызванные потенциалы (СВП) в ответ на дефлекцию вибрисс и спонтанную электрическую активность в области первичной соматосенсорной коры. РД индуцировали дистантной аппликацией хлорида калия (0.5М KCl).

Было показано, что ПКО надежно подавлялись во время РД, и их депрессия имела транзиторный характер. При этом динамика подавления ПКО на ЭКоГ-матрице зависела от расположения точки стимуляции относительно вектора распространения РД. Если РД первой достигала точки стимуляции, ПКО подавлялись одновременно на всех электродах ЭКоГ-матрицы до прихода самой волны РД. Если же РД распространялась сперва по области наложения матрицы, подавление ПКО повторяло траекторию движения волны РД по электродам. После РД ПКО и сенсорные ответы восстанавливались быстрее, чем спонтанная активность альфа- и дельта-диапазона, причем восстановление моносинаптических компонентов ответов - N1 у ПКО, ранний компонент опережало восстановление полисинаптических сетевых осцилляций.

Таким образом, подавление ПКО является высокоинформативным и надежным маркером РД. Пространственно-временная картина этого подавления позволяет не только детектировать факт РД, но и точно определять направление ее распространения, особенно при комплексном анализе с другими



электрофизиологическими признаками. Наблюдаемая этапность восстановления разных видов активности после РД отражает последовательное "включение" элементов корковой сети: от моносинаптических связей к сетевым осцилляциям. Комбинированный анализ ПКО, сенсорных ответов и спонтанной активности предоставляет комплексный инструмент для оценки состояния коры во время и после РД.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский Научный Фонд", грант 22-15-00236-П.*

## **ПРОКОНСТРИКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОДУЦИРУЕМЫХ NADPH-ОКСИДАЗАМИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В АРТЕРИЯХ РАЗНЫХ ОРГАНОВ**

**О.А. Власкина, Д.К. Гайнуллина, А.А. Швецова**

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

Активные формы кислорода (АФК) участвуют в регуляции сосудистого тонуса. Так, вазоконстрикция, вызванная активацией  $\alpha 1$ -адренорецепторов и рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub>, сопровождается усилением продукции АФК в клетках сосудов. Одним из основных источников АФК в сосудах являются NADPH- оксидазы (NOX), представленные рядом изоформ (NOX1-4, DUOX1-2). Вместе с тем, работ, посвященных комплексному сравнению вазомоторных эффектов продуцируемых NOX АФК в периферических артериях разных органов, нет. Целью данного исследования было оценить профиль экспрессии изоформ NOX, а также сравнить вазомоторную роль продуцируемых NOX АФК в артериях тонкого кишечника, почек, сердца и головного мозга у крыс.

Эксперименты проводили на самцах крыс Wistar в возрасте 3-4 месяцев. Экспрессию мРНК изоформ NOX для каждого вида артерий (брыжейки, междолевые артерии почки, артерия межжелудочковой перегородки и базилярная артерия) оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Сократительную активность артерий в ответ на агонист  $\alpha 1$ -адренорецепторов метоксамин (брыжеечные и почечные артерии) или агонист рецепторов тромбоксана A<sub>2</sub> U46619 (коронарные и базилярные артерии) исследовали в изометрическом режиме. Вазомоторное влияние продуцируемых NOX АФК исследовали с использованием пан-ингибитора VAS2870 (3 мкМ).

В артериях брыжейки и почки мРНК каталитических субъединиц NOX2 и NOX4 были наиболее представлены. В коронарных артериях была обнаружена только мРНК NOX2, которая также преобладала в базилярных артериях. Результаты функциональных экспериментов продемонстрировали, что ингибирование NOX с помощью VAS2870 приводило к достоверному снижению вызванных метоксамином сократительных ответов в брыжеечных ( $p = 0.046$ ; площадь под кривой сокращения (AUC) составила 81.6% от AUC в присутствии растворителя) и почечных ( $p = 0.049$ ; AUC составила 88.6% от AUC в присутствии растворителя) артериях, при этом различий в эффекте VAS2870 между этими сосудами не было ( $p > 0.05$ , непарный

t-тест). Выраженное снижение вызванных U46619 сократительных ответов наблюдалось при ингибировании NOX в базилярных артериях ( $p = 0.014$ ; AUC составила 49% от AUC в присутствии растворителя). При этом в коронарных артериях VAS2870 не оказывал статистически значимого эффекта на индуцированное U46619 сокращение.

Таким образом, обнаружены регионарные особенности вазомоторного влияния АФК, продуцируемых NOX. А именно, данные АФК обладают сосудосуживающим влиянием в артериях мозга, тонкого кишечника и почки, но не сердца. Поиск причин данных различий является предметом дальнейших исследований.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ОКСИДОМ АЗОТА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

**С.Е. Воронин<sup>1</sup>, Е.В. Лопатина<sup>2</sup>, Д.Д. Зубарев<sup>1</sup>, А.В. Горбатов<sup>1</sup>, К.А. Рзаева<sup>1</sup>, О.А. Маричев<sup>1</sup>, А.М. Радовский<sup>1</sup>, А.Е. Баутин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

**Цель исследования.** Изучить эффективность фармакологической кардиопротекции оксидом азота на этапе реперфузии в экспериментальной модели острого инфаркта миокарда.

**Методы исследования.** Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности интракоронарной аппаратной реперфузии кровью, обработанной оксидом азота. Достижение поставленной цели требовало использования в исследовании крупных животных, близкого по анатомо-физиологическим характеристикам к человеку. В исследование включили 14 свиней породы Ландрас. Возраст животных составил  $4,2 \pm 0,5$  мес. Масса тела составила в среднем  $44,12 \pm 6,94$  кг.

**Модель инфаркта миокарда (ИМ).** Модель ИМ была выполнена у всех животных основной (ГрНО) и контрольной групп (ГрКонт). Ишемия миокарда была осуществлена путем интракоронарного раздувания баллона на период 60 минут.

После индукции анестезии, оротрахеальной интубации и перевода животных на искусственную вентиляцию легких с обеспечением общей внутривенной анестезии на основе пропофола выполняли эндоваскулярную окклюзию передней нисходящей артерии (ПНА) сразу после отхождения первой диагональной ветви (1ДА) в течение 60 минут. Для интракоронарной реперфузии применяли технологию экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) с малой объемной скоростью кровотока и периферическим вено-артериальным подключением. В ГрКонт реперфузию проводили кровью животного, не содержащей каких – либо





кардиопротективных субстанций. Эта кровь была подана эндоваскулярно в корень аорты, в район устья левой коронарной артерии (ЛКА) с объемной скоростью 150 мл в минуту на протяжении 60 минут. У животных GrNO осуществляли подобную методику, но для реперфузии использовали кровь, обработанную в оксигенаторе аппарата ЭКМО NO в дозе 200 ppm. Контроль эффективности кардиопротекции осуществляли на основе оценки данных чреспищеводной эхокардиографии, ЭКГ, учета развития аритмий, показателей гемодинамики, содержания в крови маркера повреждения миокарда тропонина I (Tr I) и показателей клинического течения. Наблюдение за животными продолжалось на протяжении 48 часов после выполнения ишемии миокарда.

Результаты. На этапе ишемии миокарда у всех животных развился кардиогенный шок, требующий введения инотропных препаратов и антиаритмической терапии. На этапе ишемии миокарда значимых различий между группами контроля и кардиопротекции NO обнаружено не было. После выполнения реперфузии у животных GrNO не было обнаружено нарушений ритма сердца, в то время как у всех животных GrКонт были отмечены аритмии ( $p = 0,001$ ). Все животные Gr NO дожили до 48 ч и были планово выведены из эксперимента. В GrКонт только 2 животных дожили до 48 ч, 5 (71,4%) животных умерли досрочно ( $p = 0,021$ ). Значимых различий в содержании TrI на этапах исследования обнаружено не было. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о наличии кардиопротективных свойств у оксида азота при его использовании в экспериментальной модели инфаркта миокарда.

## **РЕГУЛЯЦИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ НЕЙРОТРОФИНОМ МОЗГА (BDNF) И ЕГО ПРОДОМЕНОМ – СОЗРЕВАНИЕ, СЕКРЕЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ**

**А.Е. Гайдуков, А.И. Молчанова**

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

Синтез зрелого нейротрофина мозга (BDNF) с образованием продомена за счет протеолиза проBDNF может происходить внутри- или внеклеточно. В моторных синапсах источником как BDNF, так и его продомена могут служить мышечные волокна.

С использованием внутриклеточных микроэлектродов регистрировали в зрелых моторных синапсах диафрагмы мышей спонтанные (миниатюрные) потенциалы концевой пластинки (МПКП), а также вызванные стимуляцией моторных аксонов (50 Гц, 1 с) многоквантовые потенциалы концевой пластинки (ПКП). ПроBDNF (1 нМ) не влиял на секрецию ацетилхолина (АХ). Зрелый BDNF (1 нМ), действуя через рецепторы TrkB, увеличивал размер квантов АХ, частоту МПКП и квантовый состав ПКП в начале залпа. BDNF-зависимое возрастание размера квантов АХ реализуется за счет активации митоген-активируемых киназ Erk1/2 и требует эндогенной



активности А-рецепторов аденозина. Продомен BDNF (1 нМ) уменьшал амплитуду МПКП и ПКП, частоту МПКП и квантовый состав ПКП.

Продомен BDNF активирует рецепторный комплекса р75/сортилин и запускает Rho-киназный сигнальный путь, направленный на активацию фосфатазы PTEN, вовлекая в регуляцию квантовой секреции АХ G-белок - управляемые  $K^+$ -каналы входящего выпрямления (GIRK) и  $Ca^{2+}$ -активируемые  $K^+$ -каналы малой проводимости (SK). Вовлечение GIRK в регуляцию квантовой секреции АХ требует, помимо активации PTEN, эндогенной активности паннексинов 1 (как невезикулярного источника АТФ) и А-рецепторов аденозина. SK1 компенсируют возрастание пресинаптического  $Ca^{2+}$  при активации рианодиновых рецепторов (РиР) под действием продомена BDNF. Сочетанное блокирование GIRK и SK приводит к возрастанию квантового состава ПКП под действием продомена BDNF с участием  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа. Ингибирование р75 – LM11A31, PTEN – bpV(HOPic) или TrkB – циклотраксином В выявило, что в результате стимуляции постсинаптических рецепторов, активируемых протеазами (PAR1), в синаптической щели одновременно появляется и действует как зрелый BDNF, так и его продомен. Перорально вводили ингибитор проконвертазы фурина BOS-318 (10 мг/кг) за сутки до электрофизиологических экспериментов. PAR1-опосредованная секреция эндогенного BDNF (и его продомена) в этих условиях не вызвала изменений квантовой секреции АХ, свидетельствуя о терминировании внутриклеточного созревания BDNF и появлении в синаптической щели проBDNF вместо зрелого BDNF и его продомена. BDNF-индуцированная и TrkB-зависимая активность киназы PI3K, сама по себе не влияющая на квантовую секрецию АХ, обеспечивала доминирование потенцирующего синаптического влияния эндогенного BDNF при его совместном действии с продоменом при активации PAR1. Подводя итог, необходимо отметить, что трактовка синаптических влияний эндогенного BDNF в зрелых моторных синапсах требует учета одновременного действия его продомена, выступающего в качестве не просто побочного продукта созревания нейротрофина мозга, а функционального антагониста зрелого BDNF.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский Научный Фонд", грант 22-25-00111, "Российский Научный Фонд", грант 24-25-00073.*



## НЕОНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ ОСЛАБЛЯЕТ АНТИКОНСТРИКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ОКСИДА АЗОТА В СИСТЕМНЫХ АРТЕРИЯХ У КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Д.К. Гайнуллина, А.А. Швецова, И.А. Кабиольский, С.Д. Кабиольская

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

Неонатальная гипоксия является достаточно частой патологией, встречающейся у новорожденных детей. Вместе с тем, её влияние на функционирование сосудов большого круга кровообращения остается малоизученным. Целью нашей работы стало исследование отставленного влияния неонатальной гипоксии на второй день жизни на функционирование системных сосудов у крыс в раннем постнатальном периоде и во взрослом возрасте.

Самцов крыс Wistar в возрасте 2 дней подвергали воздействию нормобарической гипоксии (8% O<sub>2</sub>, 92% N<sub>2</sub>, «Гипоксия») или нормального воздуха («Контроль») в течение 2 часов. Исследовали сократительные реакции системных артерий в изометрическом режиме у крыс в возрасте 11–14 дней (на примере подкожной артерии) или в возрасте 11–12 недель (артерии тонкого кишечника, и сердца). Сократительные ответы подкожной артерии на агонист  $\alpha$ 1-адренорецепторов метоксамин, реакции эндотелий-зависимого расслабления на ацетилхолин и реакции эндотелий-независимого расслабления на донор NO DEA/NO не различались между группами «Гипоксия» и «Контроль» в раннем постнатальном периоде. Ингибитор NO-синтазы L-NNA усиливал сократительные реакции в большей степени у животных группы «Контроль» по сравнению с животными группы «Гипоксия» в раннем постнатальном периоде. Во взрослом возрасте в артериях тонкого кишечника и сердца также не наблюдалось межгрупповых различий в реактивности на действие вазоконстриктора, эндотелий-зависимого расслабления и чувствительности артерий к донору NO. В то же время L-NNA в большей степени усиливал сокращение артерий сердца и тонкого кишечника у взрослых животных контрольной группы по сравнению с животными группы «Гипоксия».

Таким образом, неонатальная гипоксия приводит к уменьшению антиконстрикторного влияния NO в системных артериях крыс в раннем постнатальном онтогенезе и во взрослом возрасте, что может являться фактором риска для развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 25-15-00031.*

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ СЕРОТОНИНА И ОКСИДА АЗОТА В ФОРМИРОВАНИИ И РЕКОНСОЛИДАЦИИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ НА УСЛОВНЫЙ ОБОРОНИТЕЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС У ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ

Х.Л. Гайнутдинов<sup>1,2</sup>, В. В. Андрианов<sup>2,1</sup>, Т.Х. Богодвид<sup>1,3</sup>, И.Б. Дерябина<sup>1</sup>, Л.Н. Муранова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук", Казань, Россия

<sup>3</sup>Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

Память служит механизмом сохранения и/или воспроизведения вновь поступившей информации. Эта информация прежде, чем стать долговременной памятью, претерпевает модификации в ходе процесса консолидации. Однако затем консолидированная память может подвергаться процессам реорганизации или дестабилизации. Процесс, посредством которого реактивированная лабильная память со временем стабилизируется, известен как реконсолидация памяти. В этом процессе важную роль играют нейромедиаторы серотонин (5-НТ), оксид азота (NO). Они являются 5-НТ и NO являются важнейшими сигнальными молекулами, регулирующими метаболизм клеток и физиологические функции организма. Поэтому целью нашей работы было исследование роли 5-НТ и NO в механизмах формирования, а также в процессе реконсолидации долговременной памяти.

Вырабатывали условный оборонительный рефлекс на обстановку (УОР) у виноградной улитки. Анализировали эффекты 5-НТ, блокады его синтеза, доноров NO и ингибитора NO-синтазы L-NAME. После обучения проводили измерения электрических характеристик премоторных интернейронов оборонительного рефлекса ЛПаЗ и ППаЗ.

Найдено, что реконсолидация контекстуальной памяти у виноградной улитки зависит от интенсивности обучения, связанной с выбором протокола обучения с разным количеством безусловных стимулов. С другой стороны, результаты показывают, что напоминание обстановки обучения у улиток на фоне угнетения синтеза 5-НТ не приводит к достоверному изменению контекстуальной памяти, что демонстрирует зависимость от серотониновой системы. Показано, что ежедневная инъекции 5-НТ и 5-НТР перед сеансом обучения ускоряли выработку оборонительного УР, наблюдаемые снижения потенциалов можно объяснить действием 5-НТ на рецепторы, находящиеся как на мембране нейронов ЛПаЗ и РПаЗ.

Формирование долговременной контекстуальной памяти в значительной степени зависит от нейромедиаторов серотонина и оксида азота.

Исследование проведено при поддержке: "Казанский (Приволжский) федеральный университет", грант ПРИОРИТЕТ-2030.



## ИЗМЕНЕНИЕ БАРЬЕРНЫХ СВОЙСТВ ТОЩЕЙ, ТОЛСТОЙ КИШКИ И ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК КРЫС ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ

Д.Д. Ганке<sup>1</sup>, А.А. Федорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Пренатальный период развития организма имеет важное значение для формирования и становления функций всего организма, и, в частности, висцеральных органов. Различные стрессорные воздействия во время внутриутробного развития могут приводить к проявлению желудочно-кишечных расстройств в неонатальном и постнатальном периодах. Наиболее распространенным вариантом пренатального стресса является гипоксия. В результате снижения парциального давления кислорода в крови плода нарушается кровоснабжение кишечника. Можно предположить, что влияние гипоксии во время эмбрионального развития может оказывать отсроченное действие на функционирование кишечника в постнатальном периоде. Известно, что пренатальная гипоксия приводит к снижению моторики и регенеративной способности кишечника, однако остается неисследованным один из важнейших элементов кишечника – его тканевой барьер. Целью данного исследования было изучение барьерных свойств эпителия тощей и толстой кишки, а также фолликул-ассоциированного эпителия Пейеровых бляшек крыс, переживших пренатальную гипоксию. Выбор данных участков кишечника обусловлен их функциональной гетерогенностью. Нарушение функционирования тощей и толстой кишки может лежать в основе развития мальабсорбции и диареи соответственно. В свою очередь, Пейеровы бляшки являются компонентом иммунной системы, ассоциированной со слизистой, и дисфункция их тканевого барьера может способствовать транслокации патогенов и развитию иммунной реакции. Для моделирования пренатальной гипоксии беременных самок крыс Вистар помещали в барокамеру и подвергали сеансам гипобарической гипоксии (180 мм рт. ст., 3 ч) в срок, соответствующий 14, 15, 16 дням эмбрионального развития плода. Данный временной промежуток является критическим периодом эмбрионального развития кишечника. Спустя 3 месяца после рождения самцов крыс декапитировали, участки тощей, толстой кишки и Пейеровых бляшек монтировали в камеру Уссинга для оценки трансэпителиального сопротивления, тока «короткого замыкания» и межклеточной проницаемости для флуоресцеина натрия. Ток «короткого замыкания», отражающий активный транспорт в эпителии, не менялся ни в одном из исследуемых участков кишечника. Снижение трансэпителиального сопротивления, характеризующего барьерные свойства ткани, было обнаружено в толстой кишке и Пейеровых бляшках без изменения данного параметра в тощей кишке. Также не было выявлено изменений в парацеллюлярной проницаемости данных участков кишечника для флуоресцеина натрия. Таким образом, пренатальная гипоксия оказывает отсроченные эффекты,

закрывающиеся в снижении барьерных свойств в норме непроницаемого эпителия толстого кишечника и фолликул-ассоциированного эпителия Пейеровых бляшек.

## **АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ МИГРЕНИ У МЫШЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СОЕДИНЕНИЯ 12226127**

**А.Р. Гарифуллина, О. В. Яковлева**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Мигрень – неврологическое заболевание, характеризующееся приступами головной боли с неврологическими и вегетативными симптомами. Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), является биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью, уровень которого у пациентов с хронической мигренью может быть повышен не только во время головной боли, но и между приступами. Фактор некроза опухоли альфа является классическим компонентом воспалительного супа, и играет роль в нейронной сенсibilизации, посредством изменения перекрестных помех между сенсорными нейронами и резидентной глией. Добавление CGRP к первичным клеткам тройничного ганглия повышает уровни многих цитокинов, включая TNF- $\alpha$ . Соединение 12226127 обладает модулирующим действием на мозговое кровообращение и гомеостаз нейронов, обладает в различной степени антигипоксической и нейропротекторной активностью. Целью исследования было выявление эффективности фармакологической коррекции соединением 12226127 поведенческих и биохимических проявлений хронической мигрени в мышинной модели.

Исследование проводили на беспородных белых мышах в возрасте 30–45 дней в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных и одобрено Локальным этическим комитетом КФУ (№33 от 25.11.21). Были созданы группы: контрольная – мыши, которым вводили плацебо (0,9% NaCl,  $n = 14$ ); № 127 – мыши, которым вводили перорально соединение 12226127 20 мг/кг ( $n = 11$ ). Для создания модели хронической мигрени использовались инъекции нитроглицерина (НТГ) в дозе 1 мг/кг. Тревожно-фобическое состояние и развитие светобоязни оценивали в тестах открытое поле (ОП), темно-светлая камера (ТСК) и коэффициента открытия век (КОВ). После инъекции НТГ нами было выявлено снижение времени пребывания в светлой камере, увеличение индекса тревожности в ОП и снижение КОВ. Интересно, что мы не выявили базальных изменений КОВ, но наблюдали развитие светобоязни после инъекций НТГ. Применение № 127 у мышей с хронической мигренью снимало как светобоязнь, анализируемую в ТСК и КОВ, так и тревожность в ОП и ТСК. Биохимический анализ показал увеличение концентрации CGRP и фактора некроза опухоли альфа в плазме и мозге мышей. Предварительное введение соединения 12226127 приводило к значительному снижению содержания CGRP в плазме и мозге мышей с моделью хронической мигрени. При этом мы наблюдали снижение содержания фактора некроза опухоли альфа в плазме, но не в мозге.



Таким образом, предварительное введение соединения 12226127 замедляло развитие хронической аллодинии, снижало светобоязнь и тревожность мышей, а также восстанавливало до начальных значений содержание биохимических маркеров мигрени в плазме и мозге животных. Наблюдаемое снижение уровня фактора некроза опухоли альфа на фоне терапии соединением 12226127 указывает на его системное противовоспалительное действие.

*Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства КФУ, грант ПРИОРИТЕТ-2030.*

## **ОСОБЕННОСТИ ГЕМОГРАММЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОДНОГО ГОДА, ИМЕВШИХ ПОГРАНИЧНО СНИЖЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ПЕРВИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ**

**Г. Ш. Гафиятуллина, Г.Б. Евдокимова, О.З. Пузикова**

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

Актуальность исследования. В целях выявления тяжелых форм первичных иммунодефицитов (ПИД) у новорождённых в рамках расширенного неонатального скрининга (РНС) проводили количественное определение кругов эксцизии рецепторов Т-клеток (TREC) и кругов эксцизии делеции-рекомбинации каппа (KREC) в сухих пятнах крови. Однако, существует категория детей, у которых концентрация TREC и KREC оказывается ниже средней популяционной нормы, но не достигает критических значений, характерных для диагностики ПИД. Тактика их наблюдения до конца еще не определена. Общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы является одним из наиболее доступных тестов, позволяющих оценить состояние здоровья ребенка. Цель исследования: выявить особенности показателей гемограммы у детей первого года жизни, имевших погранично сниженные показатели TREC и KREC по данным РНС. Материалы и методы. Было проведено изучение амбулаторных карт 45 детей с пониженными показателями TREC и KREC, но при этом выше пороговых значений для ПИД по результатам РНС (основная группа). Данные сравнивались с результатами 90 детей, имевших нормальные показатели TREC и KREC (контрольная группа). Из исследования исключались дети, рожденные ранее 38 недель беременности; дети с наличием соматической, эндокринной или неврологической патологии, генетических заболеваний, врожденных нарушений обмена веществ, ВИЧ-инфекции, а также дети, находившиеся на искусственном вскармливании с первых дней жизни и дети из семей с низким социально-экономическим статусом. Показатели гемограммы оценивались у всех детей в возрасте 12 месяцев. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTechv. 4.8.6. Результаты. При сравнении общего количества эритроцитов и лейкоцитов статистически значимых межгрупповых различий выявить не удалось ( $p > 0,05$ ). При сравнении уровня гемоглобина были установлены более низкие его значения у детей контрольной группы по сравнению с

основной [112 (105; 122) г/л против 132 (121;139) г/л,  $p=0,005$ ]. Выявлена тенденция к снижению числа тромбоцитов у детей основной группы [307 (289; 377)  $\times 10^9$ /л против 374 (314; 401)  $\times 10^9$ /л,  $p=0,06$ ]. При анализе лейкоцитарной формулы было выявлено снижение относительного количества лимфоцитов и моноцитов у детей основной группы по сравнению с контрольной [59 (51,5; 65,6)% против 66,5 (60,6; 69,5)%,  $p=0,030$ ] и [5,9 (5,0; 6,5)% против 7,6 (6,0; 9,3)%,  $p=0,048$ ], соответственно. При оценке относительного содержания нейтрофилов не удалось установить статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ). Заключение. Выявленное уменьшение количества агранулоцитов в лейкограмме у детей в возрасте 12 месяцев с исходно низкими уровнями маркеров лимфопоеза TREC и KREC по данным РНС может свидетельствовать либо о сниженной иммунной компетентности, либо об определенных особенностях иммунной реактивности у этой группы педиатрических пациентов. Для выяснения связи между этим явлением и формированием других звеньев гемопоэза необходимы дальнейшие исследования.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЫ ГИППОКАМПА ПРИ КИНДЛИНГЕ: РОЛЬ Wnt-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

К.А. Герасимов<sup>1,2</sup>, А.П. Большаков<sup>1</sup>, Н. Дубанаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

При эпилепсии у пациентов и у модельных животных возникают морфологические изменения, такие как повреждение нейронов, глиоз и спраутинг мшистых волокон (СМВ). СМВ это процесс прорастания аксонов гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа во внутренний молекулярный слой. Несмотря на признанную роль этого феномена в эпилептогенезе, его патогенетическое значение остается дискуссионным. Согласно одной точке зрения, СМВ, формируя рекуррентные нейронные сети, создает основу для циркуляции и усиления возбуждения. Согласно другой, это разрастание является не причиной, а следствием патологического процесса – компенсаторной реакцией на гибель нейронов и глиоз. В норме процесс роста мшистых волокон модулируется внутриклеточным Wnt-каскадом, однако его роль в условиях эпилептогенеза изучена недостаточно. Цель работы — исследовать влияние блокады Wnt-сигнального пути с помощью ингибитора LGK974 на морфологию зубчатой извилины в модели PTZ-киндлинга у мышей. На самцах мышей линии C57BL/6J была воспроизведена модель эпилепсии методом PTZ-киндлинга: животным получали внутрибрюшинные инъекции субсудорожной дозы пентилентетразола (PTZ, 20-40 мг/кг) через день. После стабилизации судорожной активности в течение двух недель мышам ежедневно вводили per os ингибитор Wnt- каскада LGK974. Для оценки судорожной готовности





животным вводили разовую подпороговую дозу PTZ. Поведенческие тесты ("Открытое поле" и "У-образный лабиринт") использовали для анализа двигательной активности и кратковременной памяти. Морфометрический анализ длины мшистых волокон (окрашивание по Тимму) и толщины гранулярного слоя (окрашивание по Нисслю) проводили на гистологических срезах гиппокампа. Оценку нейрогенеза осуществляли с помощью иммуногистохимического окрашивания на даблкортин (DCX). Мы увидели, что наибольшая длина мшистых волокон была зафиксирована в группе с киндлингом без лечения ( $0,49 \pm 0,03$ ), что статистически значимо превышало показатель контрольной группы ( $0,28 \pm 0,04$ ). В группе «киндлинг + LGK974» длина волокон ( $0,37 \pm 0,02$ ) имела промежуточное значение и достоверно не отличалась ни от группы киндлинга, ни от контроля. Киндлинг приводил к значительному уменьшению толщины гранулярного слоя ( $39,5 \pm 2,4$  мкм против  $54,2 \pm 2,5$  мкм в контроле). Введение LGK974 полностью предотвращало это истончение, сохраняя толщину слоя на уровне контрольных значений ( $53,5 \pm 2,2$  мкм). При этом ингибитор не оказывал существенного влияния на аберрантный нейрогенез, сохранность судорожной активности и поведение животных в тестах "Открытое поле" и "У-образный лабиринт".

## ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИННЕРВАЦИИ СЕРДЦА

**А.Р. Гиззатуллин, Ф.Г. Ситдиков**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Во взаимоотношениях симпатических и парасимпатических нервов сердца имеется несколько точек зрения: антагонизм, синергизм, взаимокompенсация и акцентированный антагонизм. Симпатические влияния на сердце, по сравнению с парасимпатическими, менее изучено, что объясняется методическими трудностями, связанными со сложным доступом к симпатическим нервам в области грудной полости. В данной работе изучено становление взаимоотношений симпатических и парасимпатических влияний на сердце у собак и крыс в онтогенезе. Для решения поставленных задач были проведены острые опыты на взрослых собаках и щенках первой, второй и третьей возрастных групп при искусственном дыхании, а также на интактных и десимпатизированных растущих и взрослых крысах при естественном дыхании. Сократимость определяли по реограмме, а хронотропный эффект по ЧСС. В наших исследованиях со стимуляцией симпатического нерва положительный инотропный эффект более выражен у взрослых животных, так как симпатическая регуляция сердца у щенков 2-2,5 месяцев находится на этапе созревания. У щенков данной возрастной группы тонические и рефлекторные влияния блуждающих нервов (БН) на сердце, т.е. ингибирующее влияния на симпатический эффект слабо выражен и период адаптации более длителен. Дополнительным подтверждением является и наши результаты с измерением содержания ацетилхолина (АХ) в крови у щенков и у взрослых собак. Содержание АХ в крови у щенков ниже ( $4 \times 10^{-13,7}$  г/мл), чем



у взрослых собак ( $4 \times 10^{-9,5 \pm 0,6}$  г/мл). Кроме того, при симпатическом воздействии в крови содержание АХ у взрослых собак возрастает (от  $4 \times 10^{-9,6}$  до  $4 \times 10^{-8,1}$  г/мл), что не наблюдается у щенков ( $4 \times 10^{-11,5}$  и  $4 \times 10^{-11,1}$  г/мл), что и подтверждает взаимоотношения этих нервов. При стимуляции правого БН у 14-ти и 21-дневных интактных крысят происходит снижение только ЧСС, а у десимпатизированных животных аналогичных возрастов снижается и ЧСС, и объем сердечного выброса, что является следствием нарушения возможности компенсаторной реакции сердца у десимпатизированных животных. С возрастом у интактных и десимпатизированных крыс отрицательная инотропная реакция на фоне снижения ЧСС в ответ на правостороннюю стимуляцию исчезает, что объясняется постепенным формированием с возрастом асимметрии влияния БН на силу и частоту сердечных сокращений. Во время стимуляции левого БН, на фоне достоверного урежения частоты сердцебиений у интактных и десимпатизированных крыс, наблюдается отрицательная реакция УОК. Выраженность этой реакции с возрастом увеличивается и у взрослых крыс данное снижение достоверно ( $p < 0,001$ ). Таким образом, взаимоотношения БН в онтогенезе проявляется по мере структурно-функционального созревания холинергического аппарата сердца, обеспечивая защиту сердца при симпатических воздействиях и перегрузках, гипоксии и быстрое восстановление деятельности сердца после нагрузки, что также подтверждается литературными данными.

## **ВЛИЯНИЕ МЕТИЛ-В-ЦИКЛОДЕКСТРИНА НА КАПСАИЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ КАЛЬЦИЕВЫЕ ОТВЕТЫ В НЕЙРОНАХ ТРОЙНИЧНОГО ГАНГЛИЯ**

**К.Р. Гиляждинова<sup>1</sup>, А.С. Ананьев<sup>1</sup>, А.М. Петров<sup>2</sup>, Г.Ф. Ситдикова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук, Казань, Россия

Ноцицептивные окончания тройничного нерва, участвующие в формировании мигреноподобных ощущений, экспрессируют ванилоидные рецепторы TRPV1. Функционирование этих рецепторов, ассоциированных с липидными рафтами [1], зависит от целостности данных мембранных доменов. Целью данной работы являлось изучить эффекты МЦД на кальциевые ответы изолированных нейронов тройничного ганглия.

Для получения культуры были использованы крысы линии Wistar возрастом P6-12 [2]. На следующий день после посадки были проведены эксперименты. Перед экспериментом клетки предварительно окрашивались флуоресцентным красителем, чувствительным к внутриклеточному уровню кальция, Fluo4-AM в течении 30 минут при температуре 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Вещества апплицировались при помощи системы быстрой перфузии. Время аппликации капсаицина, агониста TRPV1 рецептора, составило 2 секунды.



В контрольной группе амплитуда кальциевых ответов на капсаицин составила  $1.03 \pm 0.05$  у.е. ( $n = 63$ ). При повторной аппликации капсаицина через 20 минут амплитуда составила  $0.84 \pm 0.06$  у.е. После инкубации нейронов в растворе с МЦД в концентрации 1 мМ в течении 20 минут амплитуда ответов снизилась с  $1.01 \pm 0.06$  до  $0.63 \pm 0.05$  у.е. ( $n = 33$ ), что достоверно отличалось от контрольной группы. При увеличении концентрации МЦД до 10 мМ амплитуды ответов составила  $0.97 \pm 0.04$  и  $0.78 \pm 0.03$  у.е. ( $n = 184$ ) соответственно. После увеличения времени инкубации до 45 минут, МЦД в концентрации 10 мМ уменьшил амплитуду с  $1.03 \pm 0.05$  до  $0.7 \pm 0.06$  у.е. ( $n = 51$ ).

Доля ответивших клеток в контрольной группе составила  $63.47 \pm 4.77$  % ( $n = 5$ ). Раствор МЦД в концентрациях 1 и 10 мМ после 20 минут инкубации снижал долю ответивших клеток:  $53.35 \pm 6.42$  % и  $53.38 \pm 5.98$  % ( $n = 6$  и  $14$ ), соответственно. После 40 минутной инкубации в растворе МЦД в концентрации 10 мМ доля ответивших клеток составила  $38.13 \pm 8.12$  %. Во время инкубации в растворе МЦД в концентрации 10 мМ базовое свечение Fluo4-AM увеличивалось, начиная со 2 минуты. Начальное базовое свечение составило  $1.54 \pm 0.11$  у.е. ( $n = 56$ ). На вторую минуту инкубации значение свечения составило  $1.83 \pm 0.16$  у.е. К 10 минуте инкубации значение составило  $2.03 \pm 0.21$  у.е., а к 15 минуте  $2.34 \pm 0.21$  у.е.

Таким образом, МЦД дозо- и времязависимо подавляет кальциевые ответы на капсаицин в нейронах тройничного ганглия, снижая как амплитуду ответов, так и долю отвечающих клеток. Наблюдаемое увеличение базового уровня кальция на фоне действия МЦД предполагает, что его эффекты могут быть опосредованы нарушением липидного состава около рецепторов TRPV1, что и приводит к десенситизации.

*Данный проект был выполнен при поддержке программы стратегического академического лидерства», грант «ПРИОРИТЕТ-2030».*

1. Szőke, É., Börzsei, R., Tóth, D. M., Lengel, O., Helyes, Z., Sándor, Z., & Szolcsányi, J. European journal of pharmacology, 2010, 628(1-3), 67-74.
2. Ermakova, E.; Shaidullova, K.; Gafurov, O.; Kabirova, A.; Nurmieva, D.; Sitdikova, G. Headache, 2024, 64, 533–546.

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СВОБОДНОГО ЦИТОЗОЛЬНОГО КАЛЬЦИЯ В КЛЕТКАХ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ НАПРАВЛЕННОСТИ ЭФФЕКТОВ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕАЗАМИ

**Л.Р. Горбачева**

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

Рецепторы, активируемые протеазами (PAR), представляют класс рецепторов, сопряженных с G-белками которые активируются протеолитическими расщеплением сериновыми протеазами, такими как тромбин. PAR присутствуют во множестве клеток и активно участвуют в регулировании ряда жизненно важных функций. За последние 30 лет исследования механизмов активации и сигнализации PAR стало очевидным, что  $[Ca^{2+}]_i$  является одним из ключевых мишеней как протеаз-

вызванной, так и пептид-вызванной активации всех типов PAR. Однако, характер и механизмы изменения  $[Ca^{2+}]$  имеют свои особенности в зависимости от типа рецептора, его локализации и активации. PAR1 и PAR4 тромбоцитов активируются тромбином по-разному. PAR1 вызывал быстрое и временное увеличение  $[Ca^{2+}]$ , тогда как PAR4 запускал более продолжительный ответ. Нами на первичных культурах астроцитов и нейронов продемонстрировано PAR-опосредованное изменение  $[Ca^{2+}]$ . Характер  $Ca^{2+}$ -ответа зависел от типа клеток и от способа активации PAR1. Тромбин вызывал транзиторный  $Ca^{2+}$ -ответ, амплитуда которого определялась концентрацией протеазы. В тоже время активированный протеин С, другая протеаза гемостаза способная активировать PAR1, не изменяя  $[Ca^{2+}]$ . Интересно, что тромбин-вызванный эффект был опосредован преимущественно регуляцией высвобождения  $Ca^{2+}$  из эндоплазматического ретикулума и в астроцитах приводил к  $Ca^{2+}$  осцилляциям, в отличие от транзиторных одиночных  $Ca^{2+}$ -ответов в нейронах. На модели эксайтотоксичности нами показано, что канонический пептид-агонист PAR1 потенцирует глутаматергические рецепторы – NMDAR, повышая амплитуду  $Ca^{2+}$ -плато в нейронах. Однако, при аппликации тромбина в низкой концентрации на нейроны в условиях эксайтотоксичности, вызванной глутаматом, напротив наблюдается увеличение числа нейронов, восстановивших исходный уровень  $[Ca^{2+}]_i$ , что сопровождается повышением выживаемости клеток. Установлено, что эти эффекты протеазы носили PAR1-зависимый характер. Способность PAR модулировать  $Ca^{2+}$ -сигналы других рецепторов, например, PAR2, TLR4, NMDAR указывает на возможную их роль в модуляции нейровоспаления в ЦНС, что актуально в свете неуклонного роста нейродегенеративных заболеваний, сопряженных с воспалением. Исследованные нами эффекты канонических и неканонических пептидов-агонистов PAR1 указывают не только на нейропротекторное, но и на противовоспалительное их действие на клетках мозга, как в условиях эксайтотоксичности, так и при патологических состояниях, нарушениях обмена глюкозы. При этом, одним из основных механизмов, реализуемых через PAR, являются  $Ca^{2+}$ -зависимые механизмы разнонаправленных эффектов агонистов PAR, модулирующие процессы гибели клеток, воспаления и репарации. Таким образом, определенные типы агонистов PAR могут выступать компонентами эффективной терапии нейродегенеративных процессов разной этиологии. При этом, несомненно, актуально детальное исследование активации PAR по механизму смещенного агонизма «*biased agonism*».



## РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ГИПОКСИИ, НАРУШЕНИЕ АНГИОГЕНЕЗА В ПЛАЦЕНТЕ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

А.В. Горбова<sup>1</sup>, Ю. П. Милютин<sup>1</sup>, И.В. Залозная<sup>1</sup>, А.В. Михель<sup>1,2</sup>,  
А. Д. Щербицкая<sup>2</sup>, Д.С. Васильев<sup>2</sup>, А.В. Арутюнян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии  
им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,  
Санкт-Петербург, Россия

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) во время беременности является фактором риска возникновения ряда акушерских осложнений. Исходя из имеющихся знаний о механизмах действия гомоцистеина, можно предположить, что материнская ГГЦ может способствовать развитию окислительного стресса (ОС), гипоксии и нарушению ангиогенеза в плаценте. Подобные нарушения могут привести к дисфункции плаценты. Факторы роста VEGFA, PlGF, рецепторы Flt1, NRP-1, а также синтазы оксида азота iNOS и eNOS являются ключевыми модуляторами ангио- и васкулогенеза, участвующими в развитии сосудистой сети плаценты. Так, при связывании с Flt1 PlGF стимулирует васкуляризацию сосудов плаценты, в то время как связывание с sFlt1 угнетает ангиогенез. Соотношение sFlt1/PlGF используется в клинической практике в качестве предиктора преэклампсии, к факторам риска которой относят также ГГЦ. Несмотря на активное выяснение механизмов воздействия ГГЦ матери на нервную систему и развивающийся мозг плода, плаценте не уделяется должного внимания.

Цель исследования - оценить влияние пренатальной ГГЦ на содержание маркеров ОС, гипоксии и ангиогенеза в плаценте, а также соотношение между PlGF, Flt1 и sFlt1 в сыворотке крови плодов и матерей.

Самок крыс линии Wistar разделяли на контрольную и подопытную группы. Подопытной группе с 4-й по 20-й день беременности перорально вводили раствор метионина (0,6 г/кг массы тела), контрольной – воду. Исследовали плодную (ПЧП) и материнскую части (МЧП) плаценты. Содержание HIF1 $\alpha$ , VEGFA и NRP-1 определяли с помощью иммуноблоттинга. Уровни PlGF, Flt1, sFlt1 измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Количество iNOS и eNOS оценивали иммуногистохимически. Малоновый диальдегид (МДА) и окислительные модификации белков (ОМБ) измеряли колориметрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой и набором OxyBlot, соответственно.

Показано повышение уровней МДА в ПЧП, ОМБ в МЧП, а также HIF1 $\alpha$  в МЧП в группе с пренатальной ГГЦ. Кроме того, установлено снижение уровней NRP-1 и VEGFA в МЧП наряду с увеличением содержания последнего в ПЧП в группе с материнской ГГЦ. Обнаружено также повышение уровня Flt1 и Flt/PlGF в МЧП, а также PlGF в сыворотке крови плодов при отсутствии изменений показателей и их соотношения в сыворотке матерей с ГГЦ. При этом на 20-день беременности уже не

выявлялось описанного ранее на 14-й день влияния ГПЦ на содержание iNOS и eNOS в плаценте.

Таким образом, ГПЦ матери приводит к развитию ОС и гипоксии плаценты, вызывает нарушение баланса про- и антиангиогенных факторов, отмеченных также на поздних сроках беременности, что может указывать на формирование плацентарной недостаточности, способной повлечь нарушение развитие плода.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 22-15-00393-П.*

## **ОТСТАВЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС: ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

**Д.П. Гринчук, С.Д. Кабиольская, Т.Г. Малеева**

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

Одной из наиболее частых причин нарушений когнитивного и психомоторного развития и формирования социального поведения у человека является гипоксия, перенесённая в перинатальный период [1]. Гипоксическое воздействие провоцирует нейровоспаление, окислительный стресс, нарушение глиально-нейрональных взаимодействий и обширную гибель клеток [2]. В связи с этим изучение и поиск методов коррекции гипоксического повреждения центральной нервной системы (ЦНС) является актуальной задачей. Секретом мезенхимальных стволовых клеток (МСК), получаемых из жировой ткани человека, включает в себя широкий спектр физиологически активных молекул, обладающих противовоспалительной и нейротрофической активностью [3], и был успешно протестирован в качестве нейропротектора в ряде моделей повреждения ЦНС [4].

Целью настоящего исследования была оценка влияния многократного введения секретом МСК на параметры социального поведения крысят, перенёсших острую нормобарическую гипоксию (ОНГ) на 2 постнатальный день (ПНД), что соответствует модели недоношенной беременности человека.

Исследование проведено на 44 крысах стока Wistar (22 самки и 22 самца) из 4 выводков. Животных каждого выводка делили на три группы: «Гипоксия-МСК», «Гипоксия» и «Контроль». На 2 ПНД группы «Гипоксия-МСК» и «Гипоксия» подвергались ОНГ (8% O<sub>2</sub>, 37°C, 2 ч.) в индивидуальных боксах. Контрольные животные в это время находились в тех же условиях при нормоксии. Группа «Гипоксия-МСК» получала внутрибрюшинные инъекции секретом МСК (0.1 мг/мл, 0.02 мл/10 г) на 2, 4, 6 и 8 ПНД. Остальным животным вводили эквивалентный объем растворителя. На 22 ПНД оценивали поведение крысят в трёхкамерном социальном лабиринте (модификация «мать - незнакомая самка»). На 55 ПНД был проведён аналогичный тест в модификации «сибс-чужак» (с сибсом и незнакомой крысой того же возраста и пола).



Нами было продемонстрировано, что на 22 ПНД у крысят группы «Гипоксия» было снижено стремление к социальной новизне и повышена эмоциональная напряжённость. Однако у животных, получавших инъекции секрета МСК, значения данных показателей не отличались от контрольной группы. В модификации теста «сибс-чужак» на 55 ПНД животные всех групп больше контактировали с незнакомой крысой. Животные, перенёвшие ОНГ, обладали значительно более высоким уровнем эмоциональной напряженности. Введение секрета МСК не повлияло на параметры поведения крыс в возрасте 55 ПНД.

Таким образом, ОНГ у крыс на 2 ПНД приводила к нарушению социального поведения у животных в ювенильный период. Последующее введение секрета МСК ослабляло последствия неонатальной гипоксии.

1. Antonucci R., Porcella A., Piloni M. D. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM). 2014, 3(2), pp. E030269-e030269.
2. Li B. et al. Progress in neurobiology. 2017, 159, pp. 50-68.
3. Karagyaur M. et al. International Journal of Molecular Sciences. 2025, 26(19), pp. 9322.
4. Baez-Jurado E. et al. Molecular Neurobiology. 2019, 56(10), pp. 6902-6927.

## **BDNF В МОЗГЕ СУСЛИКА SPERMOPHILUS PYGMAEUS В ПЕРИОДЕ ГИБЕРНАЦИИ И ПРИ ИСКУССТВЕННОМ ВЫХОДЕ ИЗ НЕЕ**

**Г.Е. Громова**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Гибернация – экстремальное состояние организма, при котором он способен переживать низкие температуры. Изучение механизмов, обеспечивающих жизнеспособность организма в экстремальных условиях, является важной задачей физиологии адаптаций. Суслики – гибернирующие млекопитающие, они являются природной моделью приспособления к низким температурам. Во время зимней спячки их температура тела опускается до +4 °С. Однако, механизмы, обеспечивающие выживание организма, и, в частности, функционирования ЦНС в таких условиях, мало изучены. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) рассматривается как нейротрофин, стимулирующий и поддерживающий развитие нейронов. Известно, что в ходе посттрансляционных изменений из молекулы-предшественника (pro-BDNF – 35 kDa) образуется активная форма белка BDNF (17 kDa). Цель настоящего исследования – оценить уровень белка pro-BDNF и BDNF в структурах мозга суслика в разные периоды жизненного цикла, а также при повышении температуры тела - искусственном выведении из гибернации. Материалы и методы: исследование проведено на 16 сусликах (*Spermophilus pygmaeus*), выловленных в Дагестане. Суслики содержались в виварии ИЭФБ РАН. При разных температурах тела сусликов подвергали изофлурановому наркозу и декапитировали, мозг замораживали при -80 оС. Из ткани гипоталамуса и коры больших полушарий были приготовлены пробы для Вестерн-блоттинга. Для исследования были

использованы антитела мыши к pro- BDNF и антитела кролика к BDNF. Нормализацию белка проводили относительно общего белка (ponceau или amido-black). Статистический анализ проводили с помощью U-критерия. Полученные результаты демонстрируют, что как в гипоталамусе, так и в коре больших полушарий, у осенних сусликов (до погружения в спячку) уровень pro-BDNF был выше, чем у спящих; однако уровень BDNF у спящих сусликов был значительно выше, что, свидетельствует о переходе pro-BDNF в активную форму, в то время как у осенних сусликов BDNF практически отсутствовал. При повышении температуры тела до 25 °C, когда организм подвергается мощному окислительному стрессу, уровень pro-BDNF возрастал и не переходил в активную форму. При достижении нормальной температуры тела 37 °C были выявлены оба белка, что свидетельствует об интенсивном синтезе в мозге pro-BDNF и его переходе в активную форму. Высокий уровень BDNF в мозге у сусликов во время гибернации может свидетельствовать об участии этого белка в механизмах нейропротекции при низких температурах.

Финансирование: госзадание №075-00263-26-00.

## **ВЛИЯНИЕ ТРЕВОЖНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ДИГИДРОПИРИМИДИНАЗА ПОДОБНЫМ БЕЛКОМ 2, НА ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ У КРЫС**

**Ш.М.Гулиева<sup>1</sup>, А.А.Мехтиев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Нахчыванский государственный университет, Нахчыван, Азербайджан

<sup>2</sup>Институт физиологии им. академика Абдуллы Караева Министерства науки и образования, Баку, Азербайджан

Цель исследования: Изучение влияния внутримозгового введения дигидропириимидиназа-подобного белка 2 (ДПБ2) крысам на уровень тревожности и правильность принятия решения.

ДПБ2 получали путем четырёхэтапного фракционирования белкового экстракта головного мозга крупного рогатого скота и анализировали в электрофорезе с ДСН. Объектом являлись самцы крыс линии Вистар массой 160-180 г. Путём тестирования аудиогенным стрессом (90-120 дБ) были отобраны устойчивые к стрессу крысы, которые в 1-й серии опытов были поделены на 2 группы: 1) контроль – введение инактивированного ДПБ2; 2) опытная группа – введение ДПБ2. Препараты (1 мг/мл, 10 мкл) вводили в левый боковой желудочек головного мозга наркотизированных крыс за 24 ч до опытов. В 1-й серии опытов, уровень тревожности крыс оценивали по их поведению в приподнятом крестообразном лабиринте. Во 2-й серии опытов, животных обучали получать пищу в левом (большее подкрепление) и правом (меньшее подкрепление) рукавах Т-образного лабиринта. Затем в левый рукав помещали препятствие на пути к подкреплению, вновь оценивали предпочтение рукавов. Обученным животным вводили препараты по предыдущей схеме и снова тестировали.

Под влиянием внутримозгового введения крысам ДПБ2 в приподнятом крестообразном лабиринте выявлено существенное снижение количества вертикальных стоек ( $p < 0.001$ ), общей продолжительности груминга ( $p < 0.001$ ), числа





пересечённых квадратов ( $p < 0.001$ ), трёхкратное увеличение общей продолжительности замирания ( $p < 0.001$ ) в закрытых рукавах и более чем четырёхкратное снижение количества свешиваний ( $p < 0.001$ ) по сравнению с контрольными животными. В Т-образном лабиринте с препятствием, затрудняющим доступ животных к большему по величине подкреплению в левом рукаве, внутримозговое введение ДПБ2 приводило к изменению выбора у опытных животных от изначально большего к меньшему по величине подкреплению (90% побегов,  $p < 0.01$ ), тогда как введение инактивированного ДПБ2 контрольным животным не изменяло изначального предпочтения большего по величине подкрепления.

Сделано заключение об анксиогенном влиянии внутримозгового введения ДПБ2 на поведение животных, приводящего к переключению поведенческой тактики «затраты/выгода» в сторону выбора подкрепления меньшей величины.

## **Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФаза В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКИХ МЫШЦ СОННОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ ПРИ ГИПОКСИИ И РЕОКСИГЕНАЦИИ**

**С.В. Гусакова, В.С. Гусакова, Л.В. Смаглий, Т.Н. Зайцева,  
М.А. Пшемьский, Н.М. Махнова**

*Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия*

Изменение сократительной функции гладкомышечных клеток сосудов в условиях гипоксии и реоксигенации является центральным звеном в развитии ишемически-реперфузионного повреждения и сопровождаются целым комплексом метаболических нарушений. Несмотря на то, что роль Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы в регуляции тонуса и сократимости сосудов общепризнана, остается невыясненным ряд механизмов. Целью настоящей работы явилось исследование роли Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы в регуляции сократительной активности гладкомышечных сегментов сонной артерии крысы в условиях гипоксии и реоксигенации. Исследование проводили на изолированных сегментах сонной артерии крыс линии Wistar. Сократительную активность сегментов оценивали методом механографии с использованием установки Myobath II. Условия гипоксии моделировали путем вытеснения кислорода из омывающего сегменты раствора: насыщали газообразным азотом. Содержание кислорода в растворе не превышало 10,0±0,2 об.%. Реоксигенацию создавали путем переноса сегментов после 60-минутной гипоксии в раствор Кребса с нормальным содержанием кислорода. Для исследования роли Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы использовали ингибитор убаин (100 мкМ). Установлено, что сократительная активность сонной артерии снижается в условиях гипоксии и реоксигенации, при этом в большей степени подавляется величина механического напряжения в условиях реоксигенации. Гипоксия оказывает более выраженное релаксирующее действие на сокращения гладких мышц, вызванные активацией α<sub>1</sub>-адренергических рецепторов, а реоксигенация – на сокращения, индуцированные гиперкалиевой деполяризацией мембраны. Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФаза вовлечена в механизмы действия фенилэфрина на



сократительную активность сонной артерии крысы. Ингибирование  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы убаином при гипоксии и реоксигенации оказывает релаксирующее действие на предсокращенные фенилэфрином гладкомышечные клетки сонной артерии крысы.

## **ДВЕ МОДЕЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС В ГИППОКАМПЕ**

**А.К. Дерябина, А.А. Федулова, Ю.В. Добрякова, А.П. Большаков**

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии  
Российской академии наук, Москва, Россия*

Острый стресс рассматривается как ключевой фактор риска в патогенезе ряда психических и неврологических заболеваний, таких как депрессия, шизофрения и посттравматическое стрессовое расстройство. Важным звеном в реализации стрессорного ответа выступает гиппокамп, где запускаются долговременные адаптационные изменения, опосредованные активацией транскрипции немедленных ранних генов. Одной из систем, модулирующих эту активацию, может выступать холинергическая система мозга.

При нейродегенеративных патологиях наблюдается нарушение холинергической регуляции, однако как нарушение этой регуляции сказывается на стрессовом ответе остается малоизученным. В частности, неясно, как разные по природе холинергические нарушения - кратковременная рецепторная блокада (имитирующая функциональный дисбаланс) и необратимое поражение терминалей (моделирующее нейродегенерацию) - влияют на стресс-индуцированную транскрипционную активность в гиппокампе.

Для исследования роли холинергической системы в стресс-реакции в двух независимых экспериментах использовали самцов крыс линии Wistar. В экспериментах по острой холинергической блокаде животным внутрибрюшинно вводили неселективный антагонист мускариновых рецепторов скополамин (2 мг/кг) или физиологический раствор с последующим воздействием острого стресса (вынужденное плавание). Сформированы 4 группы: контроль, только плавание, только скополамин, скополамин + плавание. Селективная холинергическая денервация гиппокампа была индуцирована путем микроинъекции 192IgG- сапорина (1,5 мкл) в медиальный септум; контрольной группе вводили PBS. Через 3 недели животные подвергались стрессу вынужденного плавания. Сформированы 3 группы: PBS, PBS + плавание, сапорин + плавание.

Через 30 минут после окончания плавания в обоих экспериментах производился забой животных, сбор крови и дорсального (ДГ) и вентрального гиппокампа (ВГ). Далее мы оценивали уровень экспрессии ранних генов, ассоциированных со стрессом методом ПЦР "в реальном времени". Содержание кортикостерона в крови животных оценивалось методом ИФА.



Вынужденное плавание вызывало повышение экспрессии ряда ранних генов в гиппокампе. В условиях острой блокады мускариновых рецепторов скополамином наблюдалось избирательное подавление стресс- индуцированной экспрессии генов *Npas-4* в дорсальном гиппокампе, а также *EGR1*, *NFKbia* и *SGK-1* в вентральном гиппокампе. В модели с индуцированным сапорином холинергическим дефицитом транскрипция ранних генов в гиппокампе существенно не нарушалась, за исключением ослабления экспрессии гена *Arg* в вентральном отделе.

Полученные результаты демонстрируют, что острая блокада мускариновых рецепторов специфически модулирует транскрипционный ответ гиппокампа на стресс, в то время как селективный холинергический дефицит не оказывает на него значительного влияния. Это указывает на различный вклад кратковременной фармакологической блокады и длительной структурной денервации холинергической системы в регуляцию стресс-реактивности гиппокампа  
*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант 25-15-00291.*

## ДЕЙСТВИЕ ЭКОТОКСИКАНТА 3-МЕТИЛФЕНАНТРЕНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КАРДИОМИОЦИТОВ МЫШИ

И.Х. Джуманиязова, Т.С. Филатова, А.В. Шамшура, Д.В. Абрамочкин

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

3-метилфенантрен (ЗМФ) является производным полициклического ароматического углеводорода (ПАУ) фенантрена. Вместе с родительским соединением он относится к ключевым компонентам нефтяного загрязнения в водных экосистемах. Подобно фенантрону, ЗМФ обладает кардиотоксическими свойствами, однако нарушения сократительной и электрической активности сердца рыб под его воздействием выражены сильнее. ЗМФ также обнаруживается в адсорбированном состоянии на твердых частицах и в газовой фазе атмосферных загрязнений, однако его влияние на сердечную функцию млекопитающих до настоящего времени не изучалось.

Целью работы стало определение влияния острой аппликации ЗМФ на электрическую активность желудочковых кардиомиоцитов мышцы (*Mus musculus*). В исследовании применяли метод whole-cell пэтч-кламп в режиме фиксации тока (для регистрации потенциалов действия, ПД) и в режиме фиксации потенциала (для регистрации токов  $I_{Na}$ ,  $I_{Kur}$ ,  $I_{to}$ ,  $I_{K1}$ ,  $I_{Ca,L}$ ).

Воздействие 30  $\mu$ M ЗМФ привело к увеличению длительности ПД на уровне 80% реполяризации с  $7,42 \pm 1,60$  мс до  $8,68 \pm 1,99$  мс ( $p=0.03$ ), а также к уменьшению максимальной скорости деполяризации с  $236,8 \pm 11,05$  мВ/мс до  $216,1 \pm 11,8$  мВ/мс ( $p=0,02$ ). Амплитуда ПД, ДПД50 и значение ПП оказались устойчивы к влиянию ЗМФ. В соответствии с этими результатами, 30  $\mu$ M ЗМФ подавляли быстрый натриевый ток,  $I_{Na}$  на  $46,6 \pm 4,09\%$ . Кроме того, ЗМФ вызывал дозозависимый сдвиг кривых стационарной активации и инактивации  $I_{Na}$  в сторону более отрицательных значений мембранного потенциала. ЗМФ подавлял основные реполяризующие токи,  $I_{Kur}$  и  $I_{to}$

(IC<sub>50</sub> составила 6,5  $\mu$ M и 12,1  $\mu$ M соответственно), но при этом не влиял на амплитуду фонового калиевого тока, I<sub>K1</sub>. Наконец, 3МФ в концентрации 1, 3, 10 и 30  $\mu$ M не привел к изменению амплитуды кальциевого тока L-типа, I<sub>Ca,L</sub>. Тем не менее, мы наблюдали увеличение скорости инактивации I<sub>Ca,L</sub> под действием 30  $\mu$ M 3МФ – быстрая и медленная константы времени уменьшились с 21,2 $\pm$ 2,53 мс до 14,4 $\pm$ 1,20 мс (p=0,001) и с 103,1 $\pm$ 19,5 мс до 52,3 $\pm$ 3,11 мс (p=0,007) соответственно. Эксперименты с регистрацией бариевого тока, I<sub>Ba</sub>, привели к схожим результатам – 3МФ в концентрации 30  $\mu$ M не изменил амплитуду тока, но привел к увеличению скорости инактивации I<sub>Ba</sub> – быстрая и медленная константы времени уменьшились с 110 $\pm$ 5,08 мс до 56,2 $\pm$ 5,3 мс (p=0,0004) и с 1101 $\pm$ 106,7 мс до 778,9 $\pm$ 144,9 мс (p=0,003) соответственно.

Снижение скорости деполяризации и увеличение длительности ПД вследствие подавления основных ионных токов могут способствовать развитию жизнеугрожающих аритмий, тогда как ускорение потенциал-зависимой инактивации I<sub>Ca,L</sub> под влиянием 3МФ потенциально снижает сократимость кардиомиоцитов. Аналогичные эффекты у человека могут иметь серьезные клинические последствия, что подчёркивает необходимость более строгого контроля и дальнейшего токсикологического изучения этого широко распространённого ПАУ, образующегося при сжигании ископаемого топлива.

*Исследование проведено при поддержке: Российский научный фонд, грант №22-14-00075-П.*

## **ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НА НЕЙРОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПОТОМСТВА КРЫС С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВОСПАЛЕНИЕМ**

**К.А. Дмитриевская, Г.Ф. Ситдикова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Нарушения нейроразвития (ННР), такие как шизофрения и расстройства аутистического спектра, носят мультифакториальный характер. Для их манифестации требуется сочетание нескольких взаимодействующих факторов риска, которые патологически нарушают нормальное развитие мозга. Одним из наиболее значимых из них является пренатальная инфекция. Воздействие инфекции в первом триместре беременности ассоциировано с повышенным риском развития ННР у потомства. В экспериментальных исследованиях пренатальная инфекция моделируется с помощью активации материнского иммунитета (МИА), при которой беременным самкам вводится препарат, стимулирующий активацию этого иммунного ответа у грызунов, в том числе у крыс. МИА приводит к стойким поведенческим дефицитам, характерным для ННР, и клеточным дисфункциям, включая изменения в микроглии – иммунных клетках мозга, играющих ключевую роль в синаптогенезе и ремоделинге нейронных цепей.

Важным, хотя и менее изученным фактором риска, выступает нарушение циркадных ритмов. Примерно 80% лиц с ННР испытывают расстройства сна и циркадных ритмов. Циркадная система, регулирующая суточные циклы поведения и



физиологии, крайне чувствительна к внешним сигналам, главным из которых является свет. Хроническое нарушение циркадных ритмов, например, вследствие постоянного освещения, может оказывать негативное влияние на психическое здоровье.

Поэтому актуальным направлением исследований является связь нарушения циркадных ритмов, вызванных факторами окружающей среды, с пренатальной инфекцией – известным фактором риска ННР.

Литературные данные демонстрируют, что нарушение циркадных ритмов в подростковом возрасте выступает в роли мощного модулятора эффектов пренатальной инфекции. Комбинированное воздействие этих двух факторов риска приводит к значительным изменениям на поведенческом, клеточном и молекулярном уровнях, которые не проявляются при раздельном их воздействии. Поэтому анализ роли циркадных ритмов в понимании патогенеза ННР открывает перспективы для разработки циркадно-ориентированных терапевтических стратегий.

## ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНОВ В МОЗГЕ ПЛОДА И ПОТОМСТВА

В.А. Дудина, А.В. Михель, Ю.П. Милютин, И.В. Залозная,  
А.В. Горбова, А.В. Арутюнян

*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии  
им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия*

Эпигенетические механизмы, в частности метилирование и ацетилирование гистонов H3 и H4, играют критическую роль в развитии головного мозга, регулируя экспрессию генов, необходимых для пролиферации и дифференцировки нейронов. В критические периоды развития плода нарушения этих процессов приводят к изменениям экспрессии генов нейроспецифических белков, дефектам клеточной дифференцировки и формирования нейрональных сетей с долгосрочными последствиями для нервной системы.

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ), характеризующаяся повышенным уровнем гомоцистеина в крови, вызывает дисбаланс метаболизма метильных групп и нарушает функцию S-аденозилметионина — основного донора метильных групп для эпигенетических модификаций. В связи с этим можно предположить, что пренатальная ГГЦ (ПГГЦ) способна напрямую влиять на эпигенетическое программирование развивающегося мозга. В настоящее время представлены противоречивые данные о влиянии ГГЦ на характер изменения метилирования и ацетилирования гистонов H3 и H4. Модификации данных гистонов в мозге плода и потомства при ПГГЦ в настоящее время остаются неизученными.

В связи с этим для оценки воздействия ПГГЦ, нами было исследовано содержание ацетилированных (H3K9ac, H4K16ac) и метилированных (H3K4me3, H3K9me3) форм гистонов H3 и H4 в мозге плода на 14-ый (E14) и 20-ый (E20) дни

эмбрионального развития, а также в коре головного мозга на 5-ый (P5) и 20-ый (P20) постнатального развития с помощью иммуноблотинга. Модель ПГГЦ включала ежедневное пероральное введение метионина (0,6 г/кг массы тела) самкам крыс с 4-го дня беременности до выведения из эксперимента на 14-ый либо 20-ый день беременности. Контроль, соответственно, получал *per os* воду.

При анализе эффектов ПГГЦ на уровень метилирования гистонов в мозге плода было отмечено увеличение триметилирования гистона H3 по лизину 9 ( $p < 0,05$ ) на E14, которое сохранялось и на E20. Статистически значимых изменений ацетилирования гистоновых белков на E14 зарегистрировано не было, тогда как на E20 ПГГЦ вызывала достоверное снижение ацетилирования гистона H3 по лизину 9 в головном мозге плода ( $p < 0,05$ ). При этом важно отметить, что уровень ацетилирования гистона H4 по лизину 16 оставался в пределах контрольных значений. В постнатальном периоде развития в структурах коры головного мозга на P5 и P20 изменений посттрансляционных модификаций гистонов обнаружено не было.

Таким образом, соответствующие изменения в содержании ацетилированных и метилированных форм гистонов указывают на наличие эпигенетической дисрегуляции экспрессии генов в мозге плода при ГГЦ во время внутриутробного развития. Однако отсутствие изменений в постнатальном периоде может свидетельствовать о нормализации эпигенетической регуляции в коре головного мозга в условиях нормального уровня ГЦ в крови потомства.

Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 22-15-00393-П.

## МОТОРНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ВО ВРЕМЯ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ КОРКОВОЙ ДЕПРЕССИИ: ЭФФЕКТЫ ЭПИДУРАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Д.Р. Еникеев<sup>1,2,3</sup>, О.В. Горский<sup>1,2</sup>, Н.В. Павлова<sup>1</sup>, Е. В. Герасимова<sup>3</sup>, П.Е. Мусиенко<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Научный центр генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус»,  
Россия

Распространяющаяся корковая депрессия - волна деполяризации коры, являющаяся одним из ключевых механизмов в развитии мигрени с аурой. Для нее характерен ряд соматосенсорных и моторных нарушений. Электрическая стимуляция шейных отделов спинного мозга показала эффективность в клинике у пациентов с хронической рекуррентной мигренью, однако терапевтические механизмы этого метода неизвестны.

Цель исследования: проанализировать динамику вызванных потенциалов (ВП) мышц передних конечностей при эпидуральной электростимуляции шейного отдела спинного мозга во время распространяющейся корковой депрессии (РКД).

Эксперименты проводились на самцах крыс линии Wistar ( $n=15$ ,  $p=35-60$ ). Миографические электроды имплантировались в трицепс (R/L.TRI) и бицепс (R/L.BI)



билатерально. Стимуляцию (ЭС) спинного мозга (СМ) проводили на уровне второго шейного сегмента. Было сформировано 2 группы: стимуляция СМ 5 Гц (ЭС5,  $n=8$ ) и 40 Гц (ЭС40,  $n=7$ ). В области S1 неокортекса, в левом полушарии записывалась РКД, вызванная аппликацией 10 мкл KCl (1M). Анализировались пороги и амплитуды ранних (ER, латентность 0,7-3,4 мс) и средних ответов (MR, латентность 2,7-8 мс) во время рекрутирования в контроле, после ЭС, через 30 минут после ЭС, во время РКД и после РКД+ЭС, а также после отмывки ИЦСЖ. Анализ проводили с использованием скриптов для MATLAB R2023a и OriginPro 2024.

Латентность вызванных ответов в течение эксперимента не менялась. Изменений в MR зафиксировано не было. В группе ЭС5 и ЭС40, порог ER в R.BI и в L.BI достоверно увеличился во время РКД относительно контроля ( $p < 0,01$ ). Через 30 минут после ЭС пороговая амплитуда стимула имела тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ). В группе ЭС5 порог ER в левом L.TRI вырос во время РКД относительно контроля ( $p < 0,01$ ), но после отмывки восстановление порогов было только у 33,3% животных. Порог ER правого трицепса достоверно вырос во время РКД ( $p < 0,01$ ) и сохранился после РКД+ЭС ( $p < 0,01$ ). При этом в группе ЭС40 достоверных изменений порогов не было зафиксировано в обеих передних конечностях. Амплитуда ER достоверно снижалась в обеих группах в R.BI после записи фонового РКД+отмывки ( $p < 0,05$ ). Наибольшее угнетение ответа наблюдалось во время РКД ( $p < 0,01$ ) и сохранялось до конца эксперимента ( $p < 0,01$ ). В группе ЭС5 средняя амплитуда ответа R.TRI снижалась во время фазы массовой деполяризации коры относительно контроля ( $p < 0,05$ ). После тонической стимуляции и отмывки амплитуда не восстановилась ( $p < 0,001$ ). В L.TRI не было значимых изменений.

Таким образом, можно предположить, что в результате РКД, активируется супраспинальное пресинаптическое торможение и повышение возбудимости мотонейронов в спинном мозге.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант № 23-15-00328, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН", грант №124020100105-6.*

## **ВЛИЯНИЕ ПОСТРАЗГРУЗОЧНОГО ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМОТОРНОГО АППАРАТА МЫШЦ ГОЛЕНИ У КРЫС**

**А.А. Еремеев<sup>1</sup>, А.О. Федянин<sup>2</sup>, Д.Э. Сабирова<sup>1</sup>, А.М. Еремеев<sup>1</sup>,  
А.А. Шульман<sup>1</sup>, Т.В. Балтина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Научно-технологический университет «Сириус», Россия

Гравитационная разгрузка, когда ограничено действие силы тяжести, к которой наземные организмы эволюционно адаптировались, сопровождается обязательными негативными последствиями для двигательных систем. Восстановление функциональных нагрузок инициирует в нейромоторном аппарате не менее значимые изменения. Целью исследования являлась оценка функционального состояния спинальных двигательных центров и периферических структур нейромоторного аппарата камбаловидной (КМ) и передней большеберцовой мышц (ПБМ) крысы в условиях постразгрузочной реадаптации к действию силы реакции опоры и осевым нагрузкам. Исследование проводили на половозрелых самцах лабораторных крыс весом 190-210 грамм (n=35). Животные были случайным образом разделены на следующие группы: «Р» - животные в условиях реадаптации к действию силы реакции опоры и осевым нагрузкам после моделируемой гравитационной разгрузки (n=25); «К» - контроль (интактные) животные (n=10). Моделирование гравитационной разгрузки осуществляли методом антиортостатического вывешивания крысы за хвост в течение 35 сут. Для исследования эффектов постразгрузочной реадаптации животных размещали в клетке в естественном положении с обычными условиями передвижения по горизонтальной поверхности. Состояние двигательных систем оценивали на 1, 3, 7 и 14 сут восстановления двигательной активности методами электромиографического тестирования (ЭМГ). Результаты проведенных экспериментов указывают на изменения функционального состояния как центральных, так и периферических структур нейромоторного аппарата мышц-антагонистов голени крысы при реадаптации к противодействию силе тяжести после моделируемой гравитационной разгрузки. Показано, что постразгрузочная реадаптация двигательных систем КМ и ПБМ голени крысы, имеющих принципиальное значение в локомоциях и других наземных млекопитающих, сопровождается изменениями рефлекторной возбудимости соответствующих спинальных двигательных центров, реорганизацией нейрональных сетей и/или нервно-мышечных связей, регидратацией мышечной ткани, восстановлением количества мышечных протеинов. Более существенные преобразования зарегистрированы при тестировании медленной позно- тонической КМ. В качестве механизмов отмечаемых реадаптационных изменений предполагаются процессы усиления периферической афферентации и активации супраспинальных влияний, обновления моторных программ, реорганизации двигательных единиц, различная степень атрофии и, как следствие, различная





скорость восстановления медленных и быстрых мышечных волокон. Поиск стратегий и приемов способных увеличить интенсивность и качество реадaptационно компенсаторных процессов, как на уровне двигательных центров, так и на уровне периферических отделов нейромоторных систем представляется задачей дальнейших исследований.

*Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук РТ образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ*

## **АДАПТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ У АЛЬПИНИСТОВ-СТАЖЕРОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ**

**С.А. Ермолова<sup>1</sup>, В.О. Матыцин<sup>2,3</sup>, М.К. Ржепецкая<sup>2</sup>, О.В. Лучникова<sup>2</sup>,  
О.А. Гоян<sup>4</sup>, В.П. Ганапольский<sup>4,5</sup>**

<sup>1</sup>Военный институт физической культуры, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Своевременное выявление нарушений адаптации человека, выполняющего профессиональную деятельность в горах, с их последующей коррекцией позволит снизить вероятность снижения работоспособности и развития болезней. Оценка функции сердечно-сосудистой системы по показателям частоты сердечных сокращений и артериального давления является распространенным и несложным способом определения состояния адаптивных процессов человека. На основе этих показателей разработаны различные тесты, функциональные пробы, индексы, позволяющие с большей чувствительностью контролировать реактивность сердечно-сосудистой системы без применения сложного оборудования.

Одним из возможных способов коррекции дезадаптивных нарушений является применение различных фармакопрепаратов антигипоксической направленности. Подобными свойствами обладает комплексный препарат цитофлавин, в составе которого содержатся естественные метаболиты организма – стимуляторы тканевого дыхания: янтарная кислота, рибофлавин, никотинамид, инозин.

Целью работы явилась оценка адаптационного потенциала альпинистов разного уровня подготовки и возможность его коррекции с использованием цитофлавина.

Проведено обследование 68 альпинистов (все мужчины), находившихся в учебном центре в условиях горной местности с высотой 2100 м над уровнем моря, из них 43 стажера (прибыли с равнинной местности) и 25 инструкторов, постоянно проживающих и работающих в горной местности. Определяли показатели: масса тела, ЧСС, АД, SatO<sub>2</sub> выполняли функциональную пробу Руфье, рассчитывали



индексы Богомазова, Кердо, уровня физического состояния по Давиденкову, адаптационного потенциала по Баевскому. Факт нарушения адаптационной способности у участника определяли в случае отклонения от нормы двух и более индексов из четырех (состояние «не адаптирован»).

Выявлено, что среди стажеров у 40% имеет место состояние «не адаптирован» (17 человек), в то время как среди инструкторов доля неадаптированных составила 12 % (3 человека). Среди участников выбрали две группы: 19 человек принимали в течение 14 дней цитофлавин по 2 таблетки 2 раза в день (1510 мг); 17 человек, не принимавших цитофлавин, также наблюдали в течение 14 дней. У участников обеих групп на 0, 7 и 14 дни наблюдения определяли аналогичные показатели, в эти же дни они выполняли горный кросс на дистанцию 4,5 км вверх с перепадом высот 580 м. Отмечена статистически значимая стабилизация фоновых показателей ЧСС к 14 дню и значимое уменьшение итогового времени кросса к 14 дню у принимавших цитофлавин.

Выявлено, что среди здоровых физически развитых мужчин, попадающих в горную местность, у 40% развиваются признаки дезадаптации. Показана способность цитофлавина стабилизировать регуляцию сердечных сокращений в ходе адаптации к условиям горной местности, что выражается в постепенном повышении тонуса парасимпатической системы. Цитофлавин может влиять на адаптивные свойства сердечно-сосудистой системы в горной местности в условиях физических нагрузок.

## **ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МЕХАНИЗМОВ ПУРИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ**

**Д.В. Ефимова, А.Н. Горшунова, А.Е. Хайруллин**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Пуринергическая сигнализация является одной из самых древних и достаточно распространенных регуляторных систем [1]. Основные эндогенные участники этой системы – аденозин и АТФ – воздействуют на специфические трансмембранные рецепторы, которые, в том числе, располагаются и в скелетной мускулатуре [1]. Так в ходе исследований быстрых и медленных скелетных мышц крыс нами были выявлены подтипы P2-рецепторов: P2Y<sub>13</sub>, P2X<sub>1</sub>, P2X<sub>2</sub> [2].

Показано, что АТФ и его метаболиты определяют эффективность нервно-мышечной передачи на всех значимых этапах [3, 4], однако их регуляторная роль значительно возрастает именно в патологических условиях [1]. Так, при моделировании травм спинного мозга, денервации наблюдалось снижение модулирующей способности АТФ [5].

Установлено, что АТФ, действуя пресинаптически, угнетает сократительную активность медленной мышцы soleus крысы и быстрой мышцы – EDL. При этом при постсинаптическом действии, в случае EDL этот вектор сохраняется, а для – извращается. Что касается этих мышц у мыши, то пре- и постсинаптическое действие



АТФ потенцирующее, за исключением постсинаптического в синапсах быстрой мышцы. Эти два типа мышц имеют определенные различия, к примеру, различные изоформы кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума [6], и что количество  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме медленных мышц больше, нежели в быстрых [7]. Механизм угнетающего действия АТФ может быть связан с изменением выброса  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, как было ранее показано для АДФ в медленных волокнах камбаловидной мышцы крысы [8].

Аденозин всегда ингибирует, независимо от типа мышц и даже от группы животных. При этом действие аденозина – только пресинаптическое. АТФ же имеет разновекторное и разнонаправленное по эффекту действие.

Неизменные и переменные механизмы играют ключевую роль в адаптации мышечной активности к различным условиям. Понимание этих механизмов имеет важное значение для разработки стратегий реабилитации, тренировок и лечения заболеваний, связанных с нарушениями мышечной функции.

1. Burnstock G. Keio J. Med. 2013, 62 (3), pp. 63–73.
2. Хайруллин А.Е., Ефимова Д.В., Теплов А.Ю. Бюлл. экс. биол. и мед. 2025, 179 (1), pp. 26–30.
3. Маломуж А.И., Никольский Е.Е. Нейрофизиология. 2007, 39 (4/5), pp. 352–363.
4. Гришин С.Н., Зиганшин А.У. Биол. Мембраны. 2013, 30 (4), pp. 243–252.
5. Khairullin A.E., Teplov A.Yu., Grishin S.N., Ziganshin A.U. Biophysics. 2022, 67 (6), pp. 996–999.
6. Vizi E.S., Nitahara K., Sato K., Sperlagh B. J. Auton. Nerv. Syst. 2000, 81 (1–3), pp. 278–284.
7. Fryer M.W., Stephenson D.G. J. Physiol. 1996, 493 (2), pp. 357–370.

## СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БАЛАНСА МОНОАМИНОВ В СТРУКТУРАХ МОЗГА ГИБЕРНИРУЮЩИХ СУСЛИКОВ (*Uroditellus undulatus*) И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ С ОСОБЕННОСТЯМИ ПОВЕДЕНИЯ

Н.М. Захарова<sup>1</sup>, Ю.С. Тараховский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр “Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук”, Пушкино, Россия

<sup>2</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, Пушкино, Россия

Зимняя спячка (гибернация) – это выработанная в процессе эволюции уникальная адаптация, во время которой происходит глубокое подавление метаболизма и значительное понижение температуры тела. Спячка протекает под строгим контролем нервной и гуморальной систем и характеризуется такими ценными для медицины явлениями, как повышенная устойчивость к гипотермическому, окислительному, гипоксическому стрессу и ряду патологий. Однако вклад моноаминов в функционирование мозга гетеротермных животных, находящихся в различных функциональных состояниях, мало изучен. В работе были исследованы сезонные изменения уровня моноаминов в гипоталамусе, гиппокампе и фронтальной коре длиннохвостых сусликов *Uroditellus undulatus* [1]. Эксперименты проводили на 5 группах сусликов, взятых на разных этапах их годового жизненного

цикла: Группа I, лето – активные суслики (температура мозга ( $T_m$ )  $+38^{\circ}\text{C}$ ,  $n=6$ ); Группа II, осень – эутермические суслики ( $T_m +36^{\circ}\text{C}$ ,  $n=6$ ); Группа III, зима – суслики на 5-6-й день оцепенения ( $T_m +2^{\circ}\text{C}$ ,  $n=6$ ); Группа IV, зимняя эутермия – суслики через 9–10 часов после пробуждения ( $T_m +36^{\circ}\text{C}$ ,  $n=6$ ); Группа V, весна – суслики через 6–7 дней после пробуждения ( $T_m +36^{\circ}\text{C}$ ,  $n=6$ ). Содержание моноаминов и их метаболитов в мозге определяли с помощью ВЭЖХ/ЭД на хроматографе LC-304T (BAS) с обращенно-фазовой колонкой ReproSil-Pur ODS-3. Уровень ориентировочно- исследовательского поведения животных оценивали в открытом поле и норковой камере. Определено содержание: (1) NE – норадреналин; (2) ST-группа – группа серотонина, включающая 5-HT и 5-HIAA; (3) DA- группа – группа дофамина, включающая DA, DOPAC, HVA и 3-MT. Обнаружено, что ST - группа доминировала во время смены сезонов лето/осень. При сравнении осень/спячка наблюдался взаимный баланс моноаминов с доминированием NE, в то время как доля группы DA оставалась неизменной. Выявлена корреляция между балансом моноаминов и исследовательским поведением сусликов летом и осенью в стандартных тестах: количество пересеченных квадратов, число стоек и число норковых реакций. При сравнении сезонов с высокой и низкой поведенческой активностью сусликов (лето/осень) было обнаружено, что изменение баланса моноаминов обратно пропорционально изменениям, наблюдаемым при сравнении осень/оцепенение. Аналогичные изменения в балансе уровней моноаминов выявлены при нарушениях мозговой активности и под влиянием лекарственных средств у людей. Предполагается, что обратимый, сезонно обусловленный дисбаланс моноаминов у гибернирующих животных может иметь важное прикладное значение для исследования функционирования мозга как в здоровом, так и в патологическом состоянии.

*Исследование проведено при поддержке: "Министерство науки и высшего образования Российской Федерации", грант Государственное задание 075-00607-25-00, 075-00223-25-03*

1. N.M. Zakharova, Yu. S. Tarahovsky. Seasonal changes in the balance of brain monoamines of hibernating long-tailed ground squirrels (*Urocitellus undulatus*). J. Neurosci. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2025.10.041>

## ВЛИЯНИЕ ИГРОВЫХ СИТУАЦИЙ НА ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ КИБЕРСПОРТСМЕНОВ

**А.А. Зверев<sup>1,2</sup>, Н.Г. Искаков<sup>1,2</sup>, Н.Н. Чершинцева<sup>2</sup>, Ю.И. Смолина<sup>2</sup>,  
М.Э. Балтин<sup>2,3</sup>, А.О. Федянин<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

<sup>3</sup>Научно-технологический университет "Сириус", Сириус, Россия

Несмотря на отсутствие общепринятого определения, электронный спорт (киберспорт) традиционно описывается как форма «спорта» и соревновательная деятельность, в первую очередь, включающая многопользовательские виртуальные сражения, проводимые игроками с помощью электронных устройств.



Киберспортсмены во многом схожи с традиционными спортсменами, например, проходят тренировки, участвуют в соревнованиях и соблюдают правила, установленные командами или ассоциациями. Они также сталкиваются с аналогичными психологическими и физиологическими проблемами, что и традиционные спортсмены, такими как стресс перед соревнованиями, травмы, связанные с тренировками или соревнованиями, и относительно короткая продолжительность карьеры. В киберспорте ЧСС и артериальное давление игроков могут увеличиваться из-за высвобождения катехоламинов, что указывает на повышение симпатической активности. Во время соревнований эта автономная регуляция становится особенно очевидной. Во время игры в Fortnite как средняя, так и пиковая частота сердечных сокращений повышаются при различных игровых сценариях, отражая физиологические реакции киберспортсменов на ситуации высокого игрового давления. Популярность киберспорта растет, а исследований по изучению физиологических затрат и предъявляемых требований к спортсменам остается мало. Цель: изучить изменения длительность RR интервала на ЭКГ киберспортсменов под воздействием игровых ситуаций разной интенсивности. В рамках исследования в ФГБОУ ВО «Поволжский ГУФКСиТ» были исследованы группа спортсменов активно соревнующиеся в популярной многопользовательской игре Dota 2. Производилась регистрация ЭКГ в покое в положении сидя с помощью программного обеспечения LabChartPro (ADInstruments, Австралия). Обработку полученных результатов производили с помощью встроенного модуля анализа ECG. Анализировали длительность RR интервала на протяжении всей игры. Наиболее значимым изменением стала динамика амплитудно-временных показателей в зависимости роли игрока в игре. У всех спортсменов наблюдался повышенный исходный показатель ЧСС, относительно их возрастной группы. Максимальные значения ЧСС наблюдались у спортсменов, играющих на позиции 4 и 5 (Support). Тахикардия усиливалась в наиболее сложные игровые моменты, но её выраженность зависела от роли спортсмена в игре. Реакция ЧСС на изменяющуюся интенсивность игровой ситуации характеризовалась чередованием брадикардии и тахикардии. Наименьший разброс оказался у спортсменов, играющих на 3 позиции (Mid). Проведенное исследование подтверждает наличие значительных функциональных сдвигов в работе сердечно-сосудистой системы у киберспортсменов в процессе активной игровой деятельности. Различия в реакциях указывают на необходимость дополнительного изучения механизмов реакции сердечно-сосудистой системы на специфическую игровую нагрузку.

*Исследование проведено при поддержке: "Российского научного Фонда и Академии наук Республики Татарстан", грант 24-25-20144.*

## ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ВЫЗВАННОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ НА КАЛЬЦИЕВЫЕ СИГНАЛЫ В КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ ТРОЙНИЧНОГО ГАНГЛИЯ КРЫСЫ

С.А. Зияева, Е.В. Ермакова, Г.Ф. Ситдикова

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Мигрень — распространенное расстройство, сопровождающееся пульсирующей (как правило, односторонней) головной болью и рядом вегетативных симптомов (тошнота, фотофобия, и др.). Липополисахарид (ЛПС) — это молекула, присутствующая во внешней мембране грамотрицательных бактерий, являющаяся мощным индуктором воспаления. Однако не установлены эффекты ЛПС на систему тройничного нерва, участвующую в формировании болевого сигнала при мигрени. В связи с этим целью данного исследования было определить эффект ЛПС на кальциевую сигнализацию и функциональную активность серотониновых и TRPV1 рецепторов.

Первичную культуру нейронов ТГ получали от крыс линии Wistar (P7-P12). Диссоциированные клетки помещали на покровные стекла, покрытые поли-L-лизинном, и инкубировали в течение 24 часов перед экспериментами. Через 24 часа культивирования клетки инкубировали в среде, содержащей ЛПС (0,25 мкг/мл или 0,50 мкг/мл) в течение 4 часов. Нейроны идентифицировали по их флуоресцентному ответу на аппликацию KCl (50 mM; 2 с).

Серотонин (30  $\mu$ M) использовался для активации 5-HT-рецепторов, а капсаицин (1  $\mu$ M) вызывал ответы, опосредованные рецепторами TRPV1. В контроле аппликация серотонина (2 с) вызывала транзисты  $\text{Ca}^{2+}$  в 19% ТГ нейронов, а капсаицина (2 с) — транзисты  $\text{Ca}^{2+}$  в 46% клеток. После 4 ч инкубации в среде, содержащей 0,25  $\mu$ г/мл ЛПС, доля нейронов, реагирующих на капсаицин, не изменилась (44%,  $\chi^2 = 0.06$ ). В то же время доля клеток, реагирующих на серотонин, увеличилась до 52% ( $\chi^2 = 46.71$ ). Было показано, что 4-часовая инкубация в 0,25  $\mu$ г/мл ЛПС значительно увеличила среднюю амплитуду транзистов  $\text{Ca}^{2+}$ , вызванных обоими агонистами: серотонином ( $0,20 \pm 0,03$  о.е. в контроле против  $0,35 \pm 0,03$  о.е. после инкубации,  $p = 6.68\text{E-}6$ , тест Манна-Уитни) и капсаицином ( $0,34 \pm 0,03$  о.е. в контроле против  $0,46 \pm 0,04$  о.е. после инкубации,  $p = 0.002$ , тест Манна-Уитни). Средняя амплитуда ответа на аппликацию KCl не изменилась —  $0,90 \pm 0,05$  в контроле,  $0,91 \pm 0,05$  после инкубации с ЛПС ( $p = 0.91$ , тест Манна-Уитни). При двукратном повышении концентрации ЛПС (0,5  $\mu$ г/мл) доля серотонин-чувствительных клеток увеличивалась до 61% ( $\chi^2 = 39.93$ ), а также возрастала доля капсаицин-чувствительных нейронов (67%,  $\chi^2 = 10.71$ ). Однако, после инкубации с 0,5  $\mu$ г/мл ЛПС амплитуда транзистов  $\text{Ca}^{2+}$ , индуцированных капсаицином и серотонином, снижалась до  $0,20 \pm 0,03$  о.е. ( $p = 5.14\text{E-}5$ , тест Манна-Уитни) и  $0,15 \pm 0,02$  о.е. ( $p = 0.04$ , тест Манна-Уитни), соответственно.

Эти результаты свидетельствуют о дозозависимом эффекте ЛПС на кальциевую сигнализацию в ТГ нейронах. При более высокой концентрации ЛПС усиливает



вовлечённость клеток в ответы на серотонин и капсаицин, однако сопровождается снижением амплитуды  $\text{Ca}^{2+}$ -транзиентов, что, вероятно, отражает начальные нарушения целостности мембраны и функционального состояния ионных каналов и рецепторов. Тем не менее, повышенная доля серотонин- и капсаицин-чувствительных клеток в этих условиях может указывать на более позднюю стадию нейрогенного воспалительного процесса.

## **НАРУШЕНИЯ КООРДИНАЦИИ И СОЦИАЛИЗАЦИИ У КРЫС В МОДЕЛИ РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, ВЫЗВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ**

**Л.Р. Ибрагимова, А.А. Козлова, А.А. Еремеев, Т.В. Балтина**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Аутизм является полиэтиологичным заболеванием; экспериментальные модели на животных позволяют тестировать гипотезы этиологии и патогенеза, а также разрабатывать новые терапевтические подходы. Цель настоящего исследования — оценить сенсомоторные и социально-поведенческие особенности у крыс в модели расстройства аутистического спектра (РАС). Обследовали самцов лабораторных крыс массой 160–240 г; все процедуры проводились в соответствии с биоэтическими нормами. Животных рандомизировали в контрольную и экспериментальную группы; модель РАС формировали пренатальным введением натриевой соли вальпроевой кислоты в дозе 500 мг/кг. Применялись лестничный тест с постоянным паттерном переключений и видеорегистрацией ходьбы (посекундный разбор ошибок постановки лап, время реакции на ошибку, случаи соскальзывания при остановке и характеристики коррекции опоры), а также трёхкамерный социальный тест (общее перемещение между камерами, частота спонтанных перемещений, число и тип вертикальных стоек, время груминга, доля времени в камере с незнакомой крысой и в пустой камере, а также поведение по отношению к цилиндру с незнакомцем). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна — Уитни; различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  ( $U \leq$  критического). В лестничном тесте контрольная группа демонстрировала минимальный процент ошибок постановки лап при постоянном паттерне; у крыс с моделью РАС частота промахов была выше, коррекции положения лап происходили реже, а при остановке на перекладине нередко фиксировались соскальзывания, что указывает на снижение сенсомоторной координации и нарушение адаптивной корректировки движений. В трёхкамерном тесте животные с моделью РАС проявляли повышенную общую подвижность и склонность к спонтанным перемещениям, тогда как контрольные крысы демонстрировали целенаправленную исследовательскую активность без навязчивых перемещений; вертикальная двигательная активность включала стойки как с опорой, так и без опоры, в то время как у крыс с РАС вертикальные стойки регистрировались реже и преимущественно с опорой о стену, что может отражать моторные

ограничения, снижение исследовательской мотивации или повышенную тревожность в новом окружении. Время груминга было в среднем выше у контроля, но различия статистически не значимы; доля времени в камере с незнакомцем и в пустой камере также не отличалась существенно, однако поведенческие паттерны указывают на нарушения социализации у крыс с РАС: крысы с РАС чаще избегали цилиндра, проявляли низкий интерес и после кратковременных контактов увеличивали число спонтанных действий, что может свидетельствовать о повышенном стрессе и затруднённой социализации. В целом результаты демонстрируют сочетание нарушений сенсомоторной координации, снижения адаптивной исследовательской активности и специфических изменений социального поведения у крыс с РАС; требуется дальнейшая корреляция с нейрофизиологическими маркерами и оценка потенциальных терапевтических вмешательств.

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА ПРЕПАРАТОМ ПРОБИОТИКА НА МИНЕРАЛЬНОМ НОСИТЕЛЕ

О.Н. Ильинская<sup>1</sup>, У. Курди<sup>1</sup>, К. С. Вагин<sup>2</sup>, Г. Ю. Яковлева<sup>1</sup>, А. И. Колпаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань, Россия

Токсические воздействия, включая терапевтическое применение антибиотиков, лучевой и химиотерапии, приводит к истощению микробиома кишечника. Для восстановления микробиома используются пробиотические препараты, в большинстве случаев лиофилизаты бактерий родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* в капсулах, которые частично предотвращают биodeградацию пробиотиков в желудочно-кишечном тракте. Однако быстрое высвобождение капсулированных лиофильно высушенных бактерий не дает им достаточного времени для перехода в вегетативные формы и ограничивает возможность сорбции на эпителии кишечника, где они должны проявлять свой позитивный функционал. Целью настоящей работы стала разработка препарата лактобацилл на природном минеральном носителе, клиноптилолит-содержащей породе, с последующим испытанием препарата на лабораторных мышах, подвергнутых условной радиотерапии. Для моделирования острой лучевой болезни животных однократно облучали на гамма-установке ГУБ-20 с радиоактивным цезием-137. Носитель подвергали трибомеханической и высокотемпературной обработкам с последующей промывкой этанолом. Образцы анализировали на сканирующем микроскопе Hitachi HT7700 Exalens. Двумерные изображения получали на микрофокусной рентгеновской установке General Electric V|tome|XS240 и обрабатывали в программе Avizo. Метагеномный анализ бактериального сообщества проводили в фекалиях мышей до облучения, после него, и после восстановления препаратом. Обработка и анализ выполнены с использованием конвейера Mothur на платформе Galaxy. Обработка носителя





приводила к освобождению его от остаточной органики и увеличению числа мезопор, эквивалентный диаметр которых достаточен для проникновения в них бактерий. Совместная лиофилизации бактерий с носителем сохраняла жизнеспособность лактобацилл в течение 10 месяцев и обеспечивала их пролонгированный выход из препарата в течение 20 час. Метагеномный анализ на уровне фил показал преобладание во всех образцах постоянных обитателей кишечного тракта мышей, представителей филумов Bacteroidota и Bacillota (синоним Firmicutes), суммарное количество которых в среднем составляло  $85.73 \pm 4.86$  %. Облучение мышей привело к значительному нарушению микробиома, что выразилось в снижении в 3.4 раза операционных таксономических единиц (ОТЕ) филума Bacteroidota, увеличении в 1.6 раза Bacillota и в 8.0 раз Pseudomonadota. Последнее служит индикатором дисбиоза и воспаления. Применение препарата в течение 6 суток восстанавливало микробиом: количества представителей Bacteroidota и Bacillota достоверно не отличались от их количества до облучения, количество Pseudomonadota снизилось в 2.3 раза по сравнению с количеством после облучения.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 24-14-00059.*

## **ВЛИЯНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ КЛАУДИНА-2 В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ db/db**

**И.Г. Исаева, А.Г. Марков, И.А. Разговорова**

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – сложное метаболическое заболевание, характеризующееся комплексом системных нарушений. Одним из серьезных неврологических осложнений СД2 является повышенная частота и тяжесть отека мозга, вызванного ишемией. Важным фактором, способствующим избыточному накоплению жидкости в тканях мозга, считается нарушение функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), главными компонентами которого являются белки плотных контактов. Мы предполагаем, что хроническая дислипидемия, характерная для СД2, может вызывать изменение уровня белков плотных контактов ГЭБ за счет изменения липидного состава клеточных мембран, влияя на стабильность и уровень трансмембранных белков. Критически важным в этом процессе может быть клаудин-2, который формирует парацеллюлярные поры для катионов и воды и, таким образом, непосредственно участвует в регуляции распределения жидкостей в ткани мозга. Для оценки роли дислипидемии в изменении уровня клаудина-2 была использована тиоктовая кислота, как терапевтический агент, способствующий нормализации липидного профиля. Целью работы была оценка влияния дислипидемии на уровень клаудина-2 в головном мозге мышей db/db и его динамику при коррекции липидного обмена тиоктовой кислотой. В работе использовали самцов мышей db/db в качестве модели СД2 и контрольных мышей C57BL/6 (36 недель). Опытным группам в течение 14 дней вводили тиоктовую кислоту (100 мг/кг/день, внутрибрюшинно), контрольным группам – физиологический

раствор. Уровень клаудина-2 в больших полушариях головного мозга определяли методом вестерн-блот. В сыворотке крови анализировали концентрацию общего холестерина, триглицеридов и глюкозы. Для статистического анализа использовали двухфакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса с тестом Данна. У мышей db/db была подтверждена выраженная гипергликемия и гиперхолестеринемия относительно контрольных мышей C57BL/6 ( $p < 0.05$ ). При этом в ткани головного мозга у них наблюдалось достоверное повышение уровня клаудина-2 по сравнению с контролем ( $p < 0.05$ ). Введение тиоктовой кислоты мышам db/db способствовало снижению уровня общего холестерина до значений, статистически не отличающихся от контроля, а также нивелировало первоначально выявленную разницу в уровне клаудина-2 между линиями db/db и C57BL/6. Полученные результаты демонстрируют, что дислипидемия у мышей db/db ассоциирована с повышением уровня клаудина-2 в головном мозге, а коррекция липидного обмена тиоктовой кислотой способствует нормализации уровня этого белка. Это указывает на то, что уровень клаудина-2 в ГЭБ ассоциирован с нарушениями липидного обмена, и гиперлипидемия может играть значительную роль в нарушении ГЭБ при СД2, способствуя повышенному риску развития церебрального отека.

## **ВІВР 3226 РЕГУЛИРУЕТ ЧАСТОТУ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЙ НА РАННЕМ ЭТАПЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**

**Н.Г. Искаков<sup>1,2</sup>, А.А. Зверев<sup>1,2</sup>, А.Л. Зефирова<sup>3</sup>, Т.А. Аникина<sup>1</sup>, Т.Л. Зефирова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

<sup>3</sup>Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Нейропептид Y (NPY) является одним из наиболее распространенных нейропептидов в центральной и периферической нервной системе. Он играет важную роль в регуляции множества физиологических процессов, включая аппетит, энергетический баланс, тревожность, артериальное давление и циркадные ритмы. NPY оказывает свое действие через семейство Y-рецепторов, состоящее из Y1, Y2, Y4, Y5 и Y6 подтипов. Использование ВІВР 3226 в доклинических исследованиях позволило установить, что Y1-рецепторы играют важную роль в регуляции пищевого поведения, тревожности и сердечно-сосудистой системы, а также существенно влияет на артериальное давление. В частности, показано, что блокирование Y1-рецепторов с помощью ВІВР 3226 может снижать потребление пищи и уменьшать проявления тревожности у животных. Использование концентрации  $10^{-6}$ М в экспериментах обусловлено необходимостью достижения оптимального баланса между избирательностью клеточной мембраны и биологической активностью внутриклеточных вторичных посредников. Цель. Изучение влияния блокатора Y1-рецепторов ВІВР 3226 на частоту спонтанной активности предсердного миокарда



7-суточных животных. Исследование проведено на 7-суточных лабораторных животных ( $n=14$ ). Сердце препарировали и изготавливали препарат предсердного миокарда с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью. Обработку кривой изометрического сокращения проводили в программе "Chart 8.0". Статистическая обработка проводилась с помощью парного  $t$ -критерия Стьюдента. Регистрировали влияние антагониста  $\gamma_1$ - рецепторов ВІВР 3226 ( $10^{-6}$ М) с 1 по 15 минуту. Аппликация антагониста оказывает отрицательный хронотропный эффект. Частота спонтанной активности уменьшается на 8% и 12% к 10 и 15 минуте, соответственно ( $p<0,05$ ), по сравнению с исходным значением. Данные изменения могут быть связаны подавлением активности  $\text{Ca}^{2+}$  ИК. Однако точные механизмы влияния данного блокатора на конкретные подтипы  $\text{K}^{+}$  -каналов требуют дальнейшего исследования.

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА ПАТТЕРНОВ АКТИВАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ В РАЗНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЯХ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Г.В. Искаревский, Д.А. Онищенко, Я.Р. Бравый, Е.А. Виноградова, М.Э. Балтин

*Направление междисциплинарных исследований спорта, Центр Генетики и Наук о Жизни, Научно- технологический Университет «Сириус», Сириус, Россия,*

Сохранение функциональной независимости и профилактика саркопении у пожилых - ключевая задача в условиях глобального старения населения. Основной причиной потери автономности становится деградация нервно-мышечного аппарата: гибель мотонейронов, нарушение иннервации и атрофия мышечных волокон. Традиционные методы реабилитации, требующие высоких механических нагрузок, часто противопоказаны пожилым из-за сопутствующих патологий. Альтернативой служит локальное ограничение кровотока (ЛОК), моделирующее метаболические условия интенсивной нагрузки при минимальной внешней активности. ЛОК стимулирует накопление метаболитов (лактат, ионы  $\text{H}^{+}$ , неорганический фосфат), что усиливает афферентный поток и повышает возбудимость мотонейронов. Понимание механизмов компенсации механической нагрузки метаболическим стрессом необходимо для разработки безопасных протоколов профилактики двигательных нарушений у пожилых. Цель исследования - оценка активности двигательных единиц (ДЕ) при старении и ЛОК с помощью высокоплотной поверхностной электромиографии (ВП пЭМГ) и декомпозиции двигательных единиц (ДЕ).

Методы. В исследовании участвовали 24 добровольца: группа ЛОК ( $n=8$ ,  $29\pm 3$  года) и группа для оценки возрастных изменений ( $n=16$ ,  $48\pm 13$  лет), поделённая на подгруппы  $<55$  лет ( $n=8$ ) и  $\geq 55$  лет ( $n=8$ ).

Изометрическую силу разгибателей колена оценивали динамометром «IsoMed 2000» (угол  $110^{\circ}$ ). Участники выполняли три максимальных усилия по 3–5 секунд, затем 12 изометрических удержаний на уровне 25% от максимального произвольного сокращения (МПС) с 10-секундными паузами в режимах ЛОК и без ЛОК.

Длительность протоколов составила  $160,2 \pm 42,3$  сек. ЛОК моделировали прибором «Mad UP PRO» (75% от полной окклюзии). ВП пЭМГ регистрировали с большой латеральной мышцы бедра четырёхканальными датчиками «Galileo» (частота дискретизации 2222 Гц). Декомпозицию ДЕ проводили в программе «Миодек» с использованием В-сплайнов и агломеративной кластеризации. Статистический анализ включал тест Шапиро-Уилка (все данные непараметрические) и критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

Результаты. ЛОК значимо увеличивало амплитуду ДЕ (с  $13,4 \pm 10,95\%$  до  $77,55 \pm 17,33\%$ ,  $p < 0,0001$ ), не изменяя их количество ( $13 \pm 3,5$  ДЕ). Средняя частота ДЕ имела тенденцию к увеличению у участников  $< 55$  лет ( $37,3 \pm 28,3\%$ ) по сравнению с группой  $\geq 55$  лет ( $30,71 \pm 24,9\%$ ,  $p = 0,068$ ). Амплитуда ДЕ была выше у молодых ( $52,17 \pm 26,03\%$ ) по сравнению с группой  $\geq 55$  лет ( $38,6 \pm 33,8\%$ ,  $p = 0,0003$ ).

Заключение. ВП пЭМГ и декомпозиция ДЕ выявляют электрофизиологические корреляты метаболического стресса при ЛОК и возрастных изменениях. Увеличение амплитуды ДЕ без изменения их числа и менее выраженный рост амплитуды у пожилых могут служить маркерами влияния молекулярно-клеточных процессов на паттерны активации ДЕ.

Исследование проведено при поддержке: "Министерство науки и высшего образования Российской Федерации", грант № 075-10-2025-017 от 27.02.2025

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЗГЕ КРЫС В ОТВЕТ НА ПЕРИОДИЧЕСКУЮ НОРМОБАРИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ

С.Д. Кабиольская<sup>1</sup>, О.И. Пятявина<sup>1</sup>, Е.А. Себенцова<sup>1,2</sup>, Н.Г. Левицкая<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва, Россия

Нормобарическая гипоксия (НГ) может приводить к необратимым повреждениям ЦНС. НГ запускает ряд процессов в мозге, связанных с нейропротекцией, апоптозом и окислительным стрессом [1]. Периодическая НГ (ПНГ) возникает как при патологиях дыхания, так и у людей некоторых профессий. Степень повреждений ЦНС после ПНГ может зависеть от возраста и пола [2]. Наша работа направлена на выявление изменений экспрессии и содержания ряда маркёров гипоксии в мозге крыс, подвергавшихся ПНГ, и установление зависимости данных изменений от возраста.

Исследование проводили на самцах крыс Wistar в возрасте 2 и 4 месяцев («молодые» и «взрослые»), которых делили на 3 группы: «контроль», «однократная гипоксия» и «пятикратная гипоксия», по 10-15 животных в каждой. Крыс опытных групп подвергали НГ (8% О) однократно либо 5 дней подряд по 2 часа. Сразу после последнего воздействия НГ выделяли префронтальную кору (ПК), гиппокамп и стриатум, после чего в данных структурах оценивали уровень экспрессии BDNF,



HIF-1 $\alpha$ , cas-3 и глутатионпероксидазы 4 (GPx4) (ПЦР-PB), а также в гиппокампе определяли содержание BDNF и HIF-1 $\alpha$  (ИФА).

Было показано, что в зависимости от возраста и кратности воздействия НГ паттерн экспрессии исследуемых генов проявляется по-разному. Мы наблюдали повышение экспрессии либо содержания исследуемого белка при однократной НГ и последующее снижение при пятикратной НГ. Однократная НГ повышала экспрессию BDNF в ПК и стриатуме у 4-месячных крыс, при этом у 2-месячных аналогичные изменения произошли в гиппокампе, как на уровне м-РНК, так и на уровне белка. Также однократная НГ привела к увеличению экспрессии каспазы-3 в гиппокампе 2-месячных крыс. Уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  повышался при однократной НГ у обоих возрастов крыс в ПК, при этом у взрослых животных данный показатель был выше, чем у молодых. Результаты ИФА содержания данного белка в гиппокампе показали, что, напротив, у молодых крыс концентрация HIF-1 $\alpha$  выше, чем у более взрослых; влияния НГ на данный показатель выявлено не было. Уровень экспрессии GPx4 также менялся только в зависимости от возраста: был выше у взрослых крыс по сравнению с молодыми в ПК и стриатуме, и выше у молодых крыс – в гиппокампе.

Таким образом, возраст животных определяет их чувствительность к гипоксии, а также сам по себе оказывает влияние на содержание и экспрессию исследуемых белков. Мы показали, что у молодых крыс к НГ более чувствителен гиппокамп, в то время как у взрослых более чувствительны ПК и стриатум.

1. Симоненко С. и др. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2025, 75 (4), с. 397–419. [2] Park J. et al. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2021, 41 (11), pp. 3111–3126.

## ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА АРГОНА В МОДЕЛЯХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ СТРЕССОРНЫХ РАССТРОЙСТВ

**И.А. Кабиольский, А.С. Дегтярь, Н.Ю. Сарычева, В.А. Дубынин**

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

Аргон (Ar) обладает нейропротекторными и антиапоптотическими свойствами. Механизм действия Ar связан с уменьшением активности рецепторов врождённого иммунитета – TLR-2 и TLR-4, – что снижает интенсивность нейровоспаления [1]. Ряд психоэмоциональных расстройств, вызванных повреждающими факторами в перинатальном периоде, связаны с нарушением функции врождённого иммунитета. Такие изменения проявляются при пренатальной алкоголизации (ПА), пренатальном провоспалительном стрессе (ППС) и перинатальной гипоксии (ПГ) [2]. В данной работе оценивается потенциал Ar к коррекции вышеописанных нарушений.

Работу проводили на потомстве крыс Wistar. В трёх экспериментальных сериях применяли модели перинатального стресса: полупринудительное спаивание 10% раствором этанола в период беременности; пренатальное провоспалительное воздействие (в/б инъекции липополисахарида в дозе 250 и 175 мкг/кг на 10 и 12 дни

беременности); перинатальная нормобарическая гипоксия (8% O<sub>2</sub> , 2 ч. на 2-й постнатальный день – 2 ПНД). Часть животных получала ингаляции смесью с аргонем (74Ar/21O<sub>2</sub> /5N<sub>2</sub> ), другая – искусственным воздухом (79N<sub>2</sub> /21O<sub>2</sub> ) в течение 1 ч. ежедневно с 7 по 14 ПНД для ПА и ППС и с 3 по 10 ПНД для ПГ. Становление ориентировочных и вестибуло-моторных рефлексов оценивали в тестах «Повороты головы» и «Переворот со спины» (5 ПНД), «Выход из круга» и «Отрицательный геотаксис» (11 ПНД). Далее проводили тесты «Открытое поле» (ОП) на 25 ПНД и «Сложный пищевой лабиринт» (СПЛ) на 45 ПНД.

ПА, ППС и ПГ ухудшили реализацию рефлексов на 5 и 11 ПНД. ПА и ППС снизили ориентировочную активность и увеличили тревожность в ОП. На фоне сниженной исследовательской активности животные в модели ППС совершали меньше ошибок в тесте СПЛ. ПГ и ПА снизили качество обучения в данном тесте. Аг в моделях ПА и ППС улучшил рефлекторную деятельность, снизил тревожность (ППС) и скорректировал когнитивные нарушения (ПА). В модели ПГ эффект Аг был противоречив: краткосрочное улучшение реализации рефлексов на 5 ПНД сменилось ухудшением на 11 ПНД, а также ростом тревожности (ОП) и ухудшением когнитивных функций (СПЛ).

Таким образом, в моделях ПА и ППС Аг проявил корректирующие острые и отставленные эффекты. При этом в модели ПГ Аг оказал корректирующий эффект только на 5 ПНД, тогда как в дальнейшем негативно сказывался на поведении в различных тестах. Мы предполагаем, что это связано с более ранним началом серии ингаляций в данной модели: вероятно, антиапоптотическое действие Аг в этот период оказывает скорее повреждающее, чем протекторное действие на созревание ЦНС.

1. Scheid S. et al. Neural Regeneration Research. 2023, 18(6), pp. 1371-1377.
2. Гедзун В. Р. и др. Журнал высшей нервной деятельности. 2022, 72(4), с. 457-470

## **РАННИЕ ПОСТЛУЧЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ: ОЦЕНКА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ, УРОВНЕЙ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ**

**Е.С. Каретникова**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Основой газообмена в легких является архитектура легочной ткани и скоординированная работа альвеолярного и бронхиального эпителиев, а также эндотелия. Белки межклеточных контактов определяют целостность и барьерные свойства эпителиев, как в норме, так и в условиях повреждающих воздействий. Ионизирующее излучение вызывает повреждение макромолекул, что запускает каскады структурно-функциональных изменений в органах и тканях. В настоящее время данные о ранних постлучевых изменениях гистологической картины легких и динамике белков межклеточных контактов в альвеолярном эпителии остаются крайне ограниченными.



Целью исследования была оценка гистологической структуры легочной ткани, а также уровня и распределения белков межклеточных контактов на третьи сутки после воздействия ионизирующего излучения.

Самцы крыс Вистар были рандомизированы на две группы и подвергнуты общему рентгеновскому облучению в дозах 0 (контрольная группа) и 10 Гр. Образцы легочной ткани для гистологических исследований (окрашивание гематоксилином и эозином; иммунофлуоресцентное мечение) и Вестерн блота были получены через 72 часа после облучения.

Гистологический анализ выявил изменения архитектоники в виде очаговых микродистелектазов и альвеолярного вздутия, которые, в свою очередь, привели к снижению протяженности воздушно-тканевой границы по данным морфометрии. При этом отсутствие альвеолярного отека свидетельствовало о сохранности барьерной функции альвеолярного эпителия. Были выявлены разнонаправленные изменения уровней белков межклеточных контактов в эпителиях легких: в альвеолярном эпителии повысились уровни Е-кадгерина, клаудина-4 и окклюдина; в бронхиальном эпителии снизился клаудин-12 и появился клаудин- 8; в эндотелии – снизились уровни клаудина-8 и -12.

В ранние сроки после воздействия ионизирующего излучения в легочной ткани происходит частичное закрытие альвеол, проявляющееся гистологической картиной микродистелектазов и приводящее к снижению диффузионной поверхности легких. При этом оценка полученных молекулярных данных в свете результатов опубликованных исследований позволила интерпретировать часть выявленных изменений (увеличение уровней Е-кадгерина, клаудина-4 и окклюдина в альвеолярном эпителии и появление клаудина-8 в бронхиальном эпителии), как проявление адаптивных процессов, способствующих поддержанию функционирования сохранивших воздушность эпителиев посредством сохранения их целостности и предотвращения развития альвеолярного отека.

Таким образом, в исследовании впервые было показано, что в ранние сроки после воздействия ионизирующего излучения происходит изменение гистоархитектоники легких и запускается скоординированная адаптивная реакция белков межклеточных контактов, направленная на сохранение целостности и барьерной функции эпителиев легочной ткани.



## ОЦЕНКА ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ТРЕВОЖНОСТИ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОСЬ ПОЧКИ-МОЗГ

**Р.Г. Каримова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Хроническая болезнь почек (ХПБ) сопровождается множеством системных нарушений, включая анемию, воспаление, дисрегуляцию минерально-кислотного обмена и неадекватную регуляцию нервно-эндокринной оси. Эти факторы могут влиять на поведенческие реакции животных. В клинической практике у пациентов с ХПБ отмечают сниженную физическую активность, тревожность; аналогичные паттерны могут наблюдаться в моделях животных, что делает поведение крыс важным индикатором общей патофизиологии нефропатий. Цель данного исследования – систематически оценить двигательную активность и тревожную реакцию крыс с экспериментальной ХПБ в поведенческих тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера». Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar (n=10) в возрасте 6 месяцев. Во время эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария университета в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986) при температуре окружающего воздуха  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ , 12-часовом синхронизированном световом режиме, имели свободный доступ к пище и воде. Хроническую почечную недостаточность моделировали путем 5/6 нефрэктомии. Проводилось полное удаление одной почки и частичная резекция второй почки. Нефрэктомию у крыс проводили под ингаляционным наркозом 3% изофлураном 0,9 л/мин. Для седации и аналгезии вводили медитин в дозе 0,1 мг/кг внутримышечно. Контролем служили ложнооперированные крысы, которым делали два дорсальных разреза соответствующих проекциям почек. Двигательную активность и состояние тревожности крыс изучали в тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера». Статистический анализ полученных данных проводили методами непараметрического анализа с использованием программного обеспечения OriginPro (OriginLab, США) с применением теста U-критерий Манна-Уитни. В результате проведенных исследований у крыс с экспериментальной ХПБ выявлена повышенная тревожность, характеризующаяся достоверным увеличением времени, проведенной в темной камере, снижением количества переходов между камерами и увеличением количества актов замирания в «открытом поле». Общая локомоторная активность у крыс с экспериментальной ХПБ была снижена. Таким образом, экспериментальная ХПБ приводит к выраженным нарушениям двигательной активности и усилению тревожных реакций у крыс в поведенческих тестах «открытое поле» и «темно-светлая камера». Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода к оценке состояния пациентов с ХПБ и могут служить базой для разработки целевых вмешательств, направленных на улучшение их физической активности и эмоционального состояния.



## ПРОИЗВОДНОЕ ДИАЗЕПИН-БЕНЗИМИДАЗОЛА (ДАВ-19) КАК МНОГОЦЕЛЕВОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС

К. Ким, М. Николаев, И. Федорова, О. Чистякова, Т. Постникова, М. Дронь,  
А. Зайцев, Д. Тихонов

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,  
Санкт-Петербург, Россия*

В настоящем исследовании детально изучены механизмы действия нового производного диазепина- бензимидазола (ДАВ-19) на глутаматергическую нейротрансмиссию. Комплекс электрофизиологических методов, включая патч-кламп регистрацию на срезах мозга крыс и нервно-мышечных синапсах личинок мух, позволил выявить уникальный двойной механизм действия соединения. ДАВ-19 одновременно: 1) блокирует потенциал зависимые натриевые каналы ( $IC_{50} = 8,3 \text{ мкМ}$ ), подавляя вызванную синаптическую передачу, и 2) усиливает кальций-зависимое спонтанное высвобождение глутамата, увеличивая частоту миниатюрных постсинаптических токов в 2-3 раза. На модели пентилентетразол-индуцированных судорог ДАВ-19 продемонстрировал умеренную противосудорожную активность, достоверно увеличивая латентный период до начала припадков и снижая их тяжесть. Полученные результаты демонстрируют, что ДАВ-19 обладает уникальным двойным механизмом действия на глутаматергическую передачу: дифференциальное влияние ДАВ-19 на вызванное и спонтанное высвобождение нейромедиатора. С одной стороны, блокада натриевых каналов обеспечивает подавление патологической гипервозбудимости, что объясняет его противосудорожные свойства. С другой стороны, усиление спонтанного высвобождения глутамата может способствовать поддержанию физиологической синаптической пластичности, что потенциально позволяет избежать когнитивных нарушений, характерных для многих противоэpileптических препаратов. Наши данные свидетельствуют, что эти процессы регулируются независимыми механизмами, что открывает новые возможности для разработки более селективных лекарственных средств. Полученные результаты позволяют рассматривать ДАВ-19 как перспективное многоцелевое соединение для терапии заболеваний ЦНС, сочетающее противосудорожные, анксиолитические и нейропротективные свойства. Перспективы дальнейших исследований включают: Оптимизацию структуры ДАВ-19 для увеличения селективности действия. Изучение эффективности в моделях лекарственно-устойчивой эpileпсии. Оценку нейропротективного потенциала при хроническом применении.

*Исследование проведено при поддержке: "Министерство науки и высшего образования РФ", грант № 075-15-2024-548*

## РОЛЬ БАКТЕРИИ *Akkermansia muciniphila* В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО АНТИБИОТИКАМИ

Е. Кожевникова<sup>1</sup>, О. Снытникова<sup>2</sup>, Е. Андреева<sup>1</sup>, Ю. Попова<sup>1</sup>,  
К. Ачасова<sup>1</sup>, Ю. Центалович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения  
Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Институт "Международный томографический центр" Сибирского отделения  
Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Исследования последних лет свидетельствуют о значительном влиянии микробиоты кишечника на социальное поведение [1, 2]. Однако механизмы, с помощью которых отдельные таксоны микробиома модулируют сложные поведенческие паттерны, остаются недостаточно изученными. В этой работе мы показали, что социальное, половое и агрессивное поведение регулируются отдельными компонентами микробиоты, нежели ее общим обогащением/истощением, как это было показано ранее.

Мы провели модуляцию микробиоты кишечника мышей с использованием антибиотиков рифампицина и ванкомицина и их комбинации у мышей линии C57BL/6. Комбинированное применение ванкомицина и рифампицина (VR) у самцов мышей вызывало специфический дефицит социального поведения, который проявлялся в нарушении предпочтения запаха самки и снижении времени взаимодействия с самками в пользу самцов. При этом общая двигательная активность и уровень тревожности не изменялись. Метагеномный и метаболомный анализы выявили значительное увеличение численности *Akkermansia muciniphila* и нарушения митохондриального метаболизма в ткани мозга как одни из ключевых аспектов поведенческого фенотипа. Функциональные тесты показали, что метаболическая активность *Akkermansia muciniphila* является ключевой для реализации описанного поведенческого фенотипа, в то время как ее эффекты на воспаление и барьерную функцию кишечника не показали определяющего значения. Важно отметить, что комбинированное применение ванкомицина и рифампицина на мышцах позволяет создать новую модель микробиота-зависимого нарушения социального поведения, пригодную для использования на разных линиях мышей, что было подтверждено на животных линии BALB/c.

Полученные данные показывают, что сложные формы социального и полового поведения модулируются отдельными бактериальными таксонами и связанными с ними метаболическими путями.

Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 20-74-10022-П; "Программа фундаментальных научных исследований", грант FWGZ-2024-0002

1. G. Sharon et al., "Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice," Cell, vol. 177, no. 6, 2019, doi: 10.1016/j.cell.2019.05.004.Xxx



2. S. Salia et al., "Antibiotic-induced socio-sexual behavioral deficits are reversed via cecal microbiota transplantation but not androgen treatment," Brain Behav Immun Health, vol. 30, 2023, doi: 10.1016/j.bbih.2023.100637.

## К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ СЕЗОННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ДИНАМИКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ СПОРТСМЕНОВ г. ХАНТЫ-МАНСИЙСКА

А.П. Койносов<sup>1</sup>, А.Е. Губина<sup>1</sup>, А.С. Степанов<sup>2</sup>, А.В. Рутковский<sup>3</sup>, М.В. Степанова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

<sup>2</sup>АУ "Югорский колледж-интернат олимпийского резерва", Ханты-Мансийск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный центр спортивной медицины

федерального медико-биологического агентства», Ханты-Мансийск, Россия

<sup>4</sup>БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

В настоящее время нет сомнений в том, что в условиях Севера наблюдаются четко выраженные сезонные циклы в деятельности физиологических систем, а наиболее напряженные периоды наблюдаются в начале каждого из сезонов года. Целью исследования стала оценка сезонных изменений показателей эндокринной регуляции обмена веществ, состояния кислородтранспортной системы крови и физической работоспособности спортсменов, специализирующихся по лыжным гонкам и биатлону в условиях г. Ханты-Мансийска. В исследовании участвовали юноши-лыжники и биатлонисты ( $n=32$ ), объем физической нагрузки в недельном цикле составлял от 18 до 24 часов, возраст обследованных 17-21 лет, спортивный стаж 5-12 лет, северный стаж более трех лет. Обследование проводилось в два этапа: апрель-май, преимущественно положительная температура воздуха днём (-2,8..+16,5), период «Весна»; октябрь-ноябрь, устойчивая отрицательная температура воздуха (-1,2..-12,4), период «Осень». Сравнительный анализ сезонных различий показателей эндокринной системы в группе юношей-лыжников и биатлонистов показал увеличение показателя общего трийодтиронина Т<sub>3</sub>, с 0,60 до 1,20 нг/мл,  $p=0,0001$ , тироксина, кортизола с 175,50 до 267,00 нг/мл,  $p=0,0001$ , снижение показателей общего тестостерона с 11,00 до 9,00 нг/мл,  $p=0,016$  и тиреотропного гормона в осенний период. Анализ сезонной динамики показателей кислородтранспортной системы крови и эритроцитарных индексов показал, что для спортсменов г. Ханты-Мансийска, характерны сезонные изменения показателей кислородтранспортной системы крови, которые выражаются в повышении количества эритроцитов с 5,20 до 5,37  $10^{12}/л$ ,  $p=0,000$ , гемоглобина с 155,50 до 157,50 г/л,  $p=0,014$  и гематокрита с 46,28 до 47,84 %,  $p=0,000$  в весенний период. Причины отмеченных в весенний период сдвигов в кислородтранспортной системе крови мы видим в действии факторов, увеличивающих скорость обмена веществ в холодный период года. Следствием возникающей в результате повышения обмена веществ гипоксии является стимуляция эритропоэза и адаптивные сдвиги в системе внешнего дыхания. В холодное время года значительную нагрузку испытывает доминирующая в

состоянии покоя и при нагрузках умеренной интенсивности система метаболизма – аэробная. Интенсивные аэробные нагрузки у представителей циклических видов спорта также увеличивают скорость метаболизма. Аэробно- анаэробный переход смещается в зону более низких частот сердечных сокращений. При сохранении тренировочных нагрузок на неизменном уровне растет продукция лактата. Сезонные изменения уровня исследованных нами показателей по степени колебания можно сравнить с изменением показателей кислородтранспортной системы крови биатлонистов высокой квалификации, тренирующихся в горной местности. Есть предположение, что при движении дальше на Север от широты Ханты-Мансийска эти сдвиги будут становиться более контрастными и смещаться по времени.

## ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НИТРОГЛИЦЕРИНА НА РАЗЛИЧНЫЕ ЛИНИИ *Danio rerio* (wt и *leo*)

Т.О. Колесникова<sup>1</sup>, Н.О. Прохоренко<sup>1</sup>, М.М. Котова<sup>1</sup>, А.М. Кривилёва<sup>1</sup>, М.Н. Богатырева<sup>1</sup>, А.Н. Икрин<sup>1</sup>, Е.В. Герасимова<sup>1</sup>, П.Е. Мусиенко<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», Россия

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Мигрень представляет собой тяжелое неврологическое заболевание, затрагивающее около 15% населения. Нитроглицерин (НТГ) широко используется для моделирования мигрено-подобных состояний у грызунов, однако высокая стоимость их содержания и проведения исследований ограничивает их использование. Рыбы *Danio rerio* (zebrafish) являются относительно новым модельным объектом для физиологических и трансляционных исследований и демонстрируют чувствительность к основным классам нейротропных препаратов вследствие физиологического и генетического сходства с человеком. Линия *leopard* (*leo*), характеризующаяся пятнистой окраской вследствие мутации гена *connexin41.8* и увеличением активности МАО по сравнению с полосатыми особями дикого типа, представляет собой перспективный и малоизученный модельный объект для исследований. Цель данной работы – оценить острые и хронические эффекты нитроглицерина на различные линии *Danio rerio* (wt и *leo*). В исследовании использовались взрослые короткоплавниковые особи *Danio rerio* двух линий (полосатые (wt) и пятнистые (*leo*) возрастом 6-8 месяцев, содержавшиеся в стандартных условиях. Нитроглицерин вводили однократно в течение 20 минут в концентрациях 1, 5 и 10 мг/л и хронически в течение 5 дней в концентрации 4 мг/л путем водной иммерсии. Для оценки тревожности и общей локомоции использовали тест нового аквариума (ТНА), отчаянно- подобное поведение оценивали с помощью теста иммобилизации хвоста (ТИХ). После тестирования все рыбы были подвергнуты эвтаназии в ледяной воде. Уровень моноаминов в головном мозге оценивали с помощью ВЭЖХ, а уровень кортизола в теле с помощью ИФА. Экспозиция в



нитроглицерине в течение 20 минут вызвала у полосатых *Danio rerio* тревожно-подобное поведение в ТНА в концентрации 5 и 10 мг/л и увеличение отчаянно-подобного поведения в ТИХ в концентрации 10 мг/л, однако, пятнистые особи демонстрировали, напротив, снижение уровня тревожности во всех исследуемых дозировках и отсутствие поведения, подобного отчаянию после острого введения НТГ. Рыбы, подвергнутые хроническому введению НТГ, демонстрировали увеличение тревого-подобного и отчаянно-подобного поведения вне зависимости от линии. При анализе уровня моноаминов в головном мозге было выявлено снижение концентраций метаболитов серотонина и дофамина после хронического введения НТГ у обеих линий *Danio rerio*. Уровень кортизола оставался неизменным у обеих линий рыб после хронического введения нитроглицерина. Таким образом, острая и хроническая экспозиция в нитроглицерине приводит к развитию мигрено-подобного состояния у рыб *Danio rerio*, схожего с таковым у грызунов. Как полосатые рыбы *Danio rerio* дикого типа, так и мутантная морфа *leo* могут быть перспективным инструментом для поиска эволюционно- консервативных маркеров патогенеза мигрени, а также скрининга широкого спектра препаратов для её лечения.

Исследование проведено при поддержке: "Министерство науки и высшего образования Российской Федерации", грант (Соглашение № 075-10- 2025-017 от 27.02.2025)

## ВЛИЯНИЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ РАКОВЫХ КЛЕТОК ЛИНИИ М- HeLa ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВРАЩАЮЩЕГОСЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ

С.Д. Конюхова<sup>1</sup>, Г.В. Сибгатуллина<sup>2</sup>, А.С. Степанов<sup>3</sup>, Д.В. Самигуллин<sup>4,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова

ФИЦ "Казанский научный центр РАН", Казань, Россия

<sup>4</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева - КАИ, Казань, Россия

На сегодняшний день одним из перспективных направлений в терапии онкологических заболеваний является использование магнитных наночастиц (МНЧ). Было показано, что, воздействуя переменным магнитным полем (ПМП) на интернализированные в раковые клетки МНЧ, можно добиться терапевтического эффекта [1]. В связи, с этой целью данной работы являлось оценить влияние новосинтезированных магнитных наночастиц на основе оксида железа в сочетании с ПМП на жизнеспособность раковых клеток линии М-HeLa.

В работе были использованы МНЧ с диаметром железо-оксидного ядра 21нМ. В качестве контроля были использованы клетки без МНЧ. Для определения жизнеспособности клеток в культуре использовался стандартный тест МТТ. Планшеты с клетками, загруженными МНЧ, были помещены в термостат в зону действия переменного магнитного поля двух вращающихся магнитов, создающих

магнитное поле частотой 5 Гц. Контрольные образцы находились в идентичных условиях вне зоны действия поля.

Показано, что сочетание воздействия МНЧ и ПМП приводит к статистически значимому снижению жизнеспособности клеток М-HeLa по сравнению с контрольными образцами. Данный эффект может возникать из-за локальных механических повреждений клеточных органелл (митохондрий, лизосом) при колебаниях интернализированных МНЧ или генерацией токов Фуко и локальным гипертермическим эффектом. Таким образом, применение предложенных МНЧ в сочетании с магнитной индукцией представляет собой эффективную стратегию для направленного воздействия на опухолевые клетки и является перспективной основой для разработки новых методов терапии онкологических заболеваний.

1. Lim T., Lee K., Lee S. et al. Magneto-mechanical destruction of cancer-associated fibroblasts using ultra-small iron oxide nanoparticles and low frequency rotating magnetic fields // Nature Materials. 2022. Vol. 21. P. 1324–1333. DOI: 10.1038/s41563-022-01381-4.

## **КРИТЕРИИ СИНХРОНИЗАЦИИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОСТОЯНИЙ СПОРТСМЕНОВ**

**Ю.И. Корюкалов, Т.В. Попова, О.Г. Коурова**

*Южно-Уральский государственный университет, Челябинск, Россия*

Оценка функционального состояния организма имеет большое значение в клинике, спорте, подготовке военных и др. специалистов. Ведущим критерием оценки являются параметры биоэлектрической активности головного мозга. Одним из главных механизмов функционального объединения нейронов является синхронизация их активности. Как правило, эта синхронизация носит ритмический характер [Афтанас Л.И, Тумялис А. В., 2013]. При этом фазная структурированность альфа-ритма ЭЭГ (чередование периодов синхронизации – десинхронизации), является проявлением образования и разрушения соответствующих нейронных ансамблей. По данным о морфофункциональной организации мозга целенаправленное поведение обеспечивается широко распределенными нейронными сетями – специфичными для конкретной деятельности ансамблями взаимодействующих структур мозга. Эти ансамбли формируются в процессе подготовки к деятельности и разрушаются по ее окончании. Основным механизмом формирования ансамблей является модуляция силы функциональных связей между будущими участками нейросетей. В ходе развития личности, созревания мозга, формируются характерные для индивидуума связи нейросетей. Результаты изучения особенностей синхронизации нейронных сетей в альфа-ритме необходимы для понимания механизмов организации функциональных состояний (ФС). Цель исследования состояла в выявлении индивидуальных особенностей процессов синхронизации альфа-ритма при различных ФС у спортсменов ациклических видов спорта, имеющих высокие спортивные результаты. ЭЭГ регистрировали в состоянии покоя у 15 спортсменов мужского пола; 17 нетренированных мужчин того же





возраста, занимающихся тренингом релаксации, и 19 мужчин контрольной группы. У всех испытуемых на ЭЭГ выявлены регулярные периоды синхронизации в более чем 50% отведений. При этом визуально определялись паттерны (группировки равных по частоте альфа-волн) синхронизации. У спортсменов отмечена самая высокая периодичность паттернов, в группе контроля – самая низкая. При когнитивном тесте (вычитание в уме) у всех испытуемых отмечена выраженная синхронизация в большем количестве отведений, чем в покое. Получены новые данные о критериях синхронизации у спортсменов: преобладание синхронизации в лобно-центрально-височных отведениях; наименьший период паттернов синхронизации; расширение нейронных связей после паттерна; вовлечение в процесс синхронизации обоих полушарий мозга в равной степени и др. Характерно, что у призеров чемпионата мира в паттернах синхронизации наблюдалась наибольшая в своей группе доминирующая частота альфа-ритма (10,4 и 10,9 Гц) и наименьшая межполушарная асимметрия по мощности. Выявлено, что многие критерии в группе релаксации аналогичны по характеристикам группе спортсменов. Результаты исследования рекомендуется использовать при функциональной диагностике и прогнозировании успеха деятельности. Так, в группе спортсменов высокая способность к мобилизации ресурсов по данным ЭЭГ сочетается с лучшей результативностью в различных видах деятельности.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОМОТОРОВ ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТРАНСДУКЦИИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ МЕДИАЛЬНОГО СЕПТУМА АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫМИ ВИРУСАМИ

А.А. Корягина<sup>1</sup>, Ю.В. Добрякова<sup>1</sup>, К.А. Герасимов<sup>1,2</sup>, Г. Алхалаби<sup>1,3</sup>, А.А. Мощенко<sup>4</sup>, В.В. Белоусов<sup>4</sup>, А.П. Большаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии  
Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
(Пироговский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup>Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва, Россия

<sup>4</sup>Федеральный Центр Мозга и Нейротехнологий, Москва, Россия

Большинство исследователей полагаются на популярные промоторы, такие как синтетический промотор CAG или промотор человеческого синапсина (hSyn), для трансдукции различных нейронов головного мозга. Однако их эффективность в отношении трансдукции холинергических нейронов переднего мозга остается неясной. Мы сравнили эффективность трансдукции холинергических (ChAT+) и парвальбумин-положительных (PV+) нейронов в области медиального септума у крыс и мышей с помощью аденоассоциированных вирусов (AAV), несущих ген-маркер зеленого флуоресцентного белка (GFP) под контролем трех различных промоторов — CAG, hSyn и промотора холинацетилтрансферазы (ChAT) мыши. Для этого были сконструированы плазмиды pAAV-промотор-EGFP, которые

использовались для упаковки аденоассоциированных вирусных векторов 9 серотипа. Взрослым самцам крыс (n=18) и мышей (n=13) проводили стереотаксические инъекции вирусных частиц в область медиального септума. Через 14 дней после инъекции проводили иммуногистохимическое окрашивание срезов мозга на холинацетилтрансферазу и парвальбумин. Количество трансдуцированных (EGFP+) нейронов каждого типа подсчитывали слепым методом с помощью микроскопии. Статистический анализ проводили с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с последующим тестом Данна. У мышей и крыс промоторы CAG и hSyn продемонстрировали чрезвычайно низкую эффективность в экспрессии GFP в ChAT+ нейронах, но были высоко эффективны для трансдукции PV+ нейронов. Промотор ChAT обеспечивал умеренную экспрессию GFP в холинергических нейронах у мышей, а также приводил к побочной экспрессии в других типах клеток, в том числе в PV+ клетках. У крыс промотор ChAT вызывал умеренную экспрессию GFP как в холинергических, так и в PV+ нейронах; однако большинство GFP-экспрессирующих клеток не относились к этим конкретным нейрональным подтипам. Вопреки ожиданиям, промоторы hSyn и CAG обеспечивали лишь незначительную экспрессию в холинергических нейронах септума как у крыс, так и у мышей. Таким образом, наше исследование указывает на серьезное ограничение популярных промоторов CAG и hSyn для трансдукции холинергических нейронов и демонстрирует, что видоспецифичный промотор ChAT является значительно более эффективным инструментом для их трансдукции. Эти данные имеют критическое значение для планирования экспериментов по манипуляции с холинергическими нейронами в моделях на грызунах.

## **АНАЛИЗ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ МИКРОГЛИИ И АСТРОГЛИИ ПОСЛЕ 2, 5 И 12-НЕДЕЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО СТРЕССА НА ВЗРОСЛЫХ *Danio rerio***

**М.М. Котова<sup>1</sup>, С. Амикишиев<sup>1</sup>, Т.О. Колесникова<sup>1</sup>, П.Е. Мусиенко<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования  
«Научно-технологический университет «Сириус», Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Хронический стресс является одной из ведущих причин развития тревожных и депрессивных расстройств. Ключевую роль в патогенезе этих состояний играет нейровоспаление, опосредованное активацией глиальных клеток, однако центральный вопрос о причинно-следственных связях между нейровоспалением и аффективной патологией, в частности, что является первичным триггером, остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. В этой связи анализ динамики нейровоспаления на фоне стресса разной длительности приобретает ключевое значение для понимания механизмов, связывающих хронический стресс с



психическими расстройствами. Перспективным объектом для решения этих задач являются рыбы *Danio rerio* – модельный организм, обладающий генетическим и физиологическим сходством с человеком и активно используемый в нейробиологических исследованиях.

Цель работы - оценить маркеры про- и противовоспалительной активности глии на разных стадиях развития аффективной патологии после 2, 5 и 12-недельного хронического непредсказуемого стресса на взрослых *Danio rerio*.

В работе использовалась модель хронического непредсказуемого стресса на *D. rerio*. В течение 12 недель животные подвергались воздействию различных стрессоров (социальная изоляция, экспозиция хищника, преследование сачком, яркий свет и т.д.). После 2, 5 и 12 недель эксперимента проводился тест Нового аквариума (ТНА) для оценки тревожно-подобного поведения, и тест Иммобилизации хвоста (ТИХ) для оценки депрессивно-подобного поведения. Экспрессию про- и противовоспалительных маркеров микроглии и астроглии оценивали с помощью РТ-ПЦР в этих же временных точках.

В результате работы было выявлено, что после 2 недель хронического стресса наблюдается повышение уровня экспрессии провоспалительного маркера астроглии (*c3*) без изменения поведения. На 5 неделе хронического стресса наблюдалось увеличение тревожности, а также увеличение уровня экспрессии провоспалительных маркеров микроглии (*nos2a*, *cox2*). После 12 недель стресса наблюдается рост уровня тревожности и депрессивно-подобного поведения. При этом выявлено увеличение экспрессии противовоспалительных маркеров микро- и астроглии (*cd206*, *s100a10*, *ptx*).

Таким образом, у взрослых *Danio rerio* нейровоспаление, опосредованное хроническим стрессом, наблюдается до появления симптомов аффективной патологии. При этом тревожное поведение сопровождается развитием нейровоспаления, тогда как при депрессивно-подобном поведении наблюдается противовоспалительная активность микро и астроглии.

Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации, грант № 075-10-2025-017

## НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ МОДЕЛИ МИГРЕНИ У КРЫС С ИЗМЕНЕННЫМ УРОВНЕМ ДОФАМИНА

А.А. Кочнева<sup>1</sup>, Н.О. Фокеева<sup>1</sup>, П.Е. Мусиенко<sup>2,3</sup>, Е.В. Герасимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический университет "Сириус", Сириус, Россия,

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Мигрень занимает ведущее место среди первичных головных болей и часто приобретает хроническое течение. Современные терапевтические стратегии, хотя и эффективны у части пациентов, не решают вопроса предотвращения хронификации, патогенетические основы которой до конца не раскрыты. В последнее время

накапливаются свидетельства участия дофаминэргической системы в формировании некоторых симптомов мигрени. Цель – изучить вклад дофаминэргической системы в развитие нейровоспаления при хронической мигрени у крыс. Исследования проводились на самцах гетерозиготах по нокауту гена DAT (DAT-HET), а также крысах дикого типа без нокаута (DAT-WT). Хроническая мигрень вызывалась введением нитроглицерина (НТГ) раз в 2 дня в течение 9 дней. Далее собирался материал для гистологического анализа активности менингеальных тучных клеток и глиальных изменений в зонах CA1, CA3, *hilus* и молекулярный слой зубчатой извилины в гиппокампе крыс. Тучные клетки окрашивались раствором толуидинового синего (0.1%), для головного мозга использовались антитела на глиальный фибриллярный белок (GFAP), S100 $\beta$ , а также Iba-1. Анализ показал более низкие уровни активности тучных клеток по сравнению с контрольными значениями у крыс DAT-WT и DAT-HET ( $p < 0.001$ ) при хронической мигрени. Также у животных DAT-HET более низкие контрольные уровни активности тучных клеток ( $p < 0.0001$ ). Окрашивание GFAP+ астроцитов в гиппокампе показало более низкие контрольные значения плотности клеток в CA3 и зубчатой извилине у крыс DAT-HET. При хронической мигрени у DAT-HET, но не DAT-WT повышается плотность GFAP+ клеток в зубчатой извилине. Окрашивание провоспалительных S100 $\beta$ + астроцитов не показало различий между крысами с разным генотипом, однако, наблюдается более высокая плотность клеток у DAT-WT в областях CA1 и *hilus*, а у DAT-HET в CA3 и молекулярном слое зубчатой извилины после введения НТГ. У DAT-HET во всех областях показано более низкое количество Iba-1+ микроглиальных клеток. В CA1, CA3 и *hilus* после хронического введения НТГ обнаружена пониженная плотность микроглиальных клеток. Таким образом, анализ тучных и микроглиальных клеток может свидетельствовать о более низком иммунном ответе у крыс DAT-HET в сравнении с DAT-WT. Гиппокамп показал неоднородное развитие воспалительного ответа, что может быть причиной когнитивных нарушений при мигрени.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант №23-15-00328*

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ ЧЕЛОВЕКА НА СТАБИЛОПЛАТФОРМЕ

О.В. Кубряк<sup>1</sup>, С.В. Ковальчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИУ «МЭИ», Москва, Россия

<sup>2</sup>НИУ ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность объективной оценки постурального контроля обусловлена ростом числа исследований с применением стабиллоплатформ, однако качество не всегда удовлетворительное, в том числе, из-за проблем стандартизации оборудования и протоколов, недостаточного метрологического обеспечения и зависимости методик от локальных взглядов производителей [1]. Это затрудняет сопоставление результатов и ограничивает их применимость. В этой связи, особую значимость приобретает разработка и грамотное конструирование надёжных тестов и способов анализа



данных, что составляет важную цель. На примере ряда базовых методик для стабилотрии – теста лимита стабильности [2], оптокинетического теста [3] и теста Ромберга [4] – показано, что корректная интерпретация требует чёткого определения целей, условий проведения и учёта нейрофизиологического смысла сенсорных воздействий. Обычно применяемые расчётные показатели (например, площадь, длина статокинезиограммы) могут не обеспечивать достаточную полноту информации о динамике центра давления, что актуализирует поиск новых решений [5]. Перспективным направлением является интеграция натурных исследований с цифровым моделированием, включая обучение с подкреплением, что позволяет системно анализировать, например, влияние параметров искусственного сенсорного компонента на качество управления позой [6]. Таким образом, повышение эффективности стабилотрических исследований требует комплексного подхода, объединяющего корректную методологию и приборное обеспечение, физиологический смысл и современные вычислительные технологии, а также подготовку исследователей.

1. Кубряк О.В. Как техника предшествует науке (на примере силовых платформ). Гум. Вест/ МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2020, № 2, с. 1–13. 10.18698/2306-8477-2020-2-656
2. Кубряк О.В. Тест «лимита стабильности» вертикальной позы человека на стабилотрической платформе. Инт. физ., 2025, т. 6, № 1, с. 26–40. 10.33910/2687-1270-2025-6-1-26-40
3. [Кубряк О.В. Оптокинетический тест на стабилотрической платформе. Интегративная физиология, 2025, т. 6, № 2, с. 142–160. 10.33910/2687-1270-2025-6-2-142-160
4. Кубряк О.В. Тест Ромберга на стабилотрической платформе. Интегративная физиология, 2025, т. 6, № 3, с. 255–272
5. Grokhovskii S.S., Kubryak O.V. A Method for Integral Assessment of the Effectiveness of Posture Regulation in Humans. Biomed Eng, 2018, no. 52, pp. 138–141. 10.1007/s10527-018-9799-7
6. Кубряк О.В., Ковальчук С.В. Искусственный сенсорный компонент в системе человек – машина с комбинированной обратной связью // Проб. управления. 2024. № 6. С. 27-37

## ИММУНОТЕРАПИЯ СТОМАТИТА У СПОРТСМЕНОВ ПО ЛЫЖНЫМ ГОНКАМ

**О.Ю. Кузнецова, А.И. Зиятдинова, Н.Р. Салихов, Ю.Г. Мингазова, Т.Л. Зефирова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Спортсмены должны быть здоровыми. Проводя медицинский осмотр у спортсменов по лыжным гонкам, нами были выявлены спортсмены с рецидивирующим герпетическим стоматитом (РГС). Нагрузки во время спортивных тренировок и соревнований являются сильными физическим и стрессогенным факторами, оказывающими влияние на иммунную систему организма, что может выступать в качестве дополнительного патогенетического механизма развития стоматологических заболеваний. Здоровый спортсмен может эффективно заниматься спортом. Иммунная система играет значительную роль в здоровье спортсменов и выполнении их задач. Мы решили посмотреть иммунный статус у данной группы

пациентов. провести сравнительный анализ иммунологических показателей до и после терапии комплексной у спортсменов по лыжным гонкам.

Цель исследования – дать оценку эффективности иммунотерапии РГС у спортсменов по лыжным гонкам.

С целью изучения роли иммунологического статуса у спортсменов по лыжным гонкам мы провели комплексную терапию 24 спортсменам с РГС, в возрасте от 21 до 23 лет. У них с целью сравнения иммунологической реактивности организма исследовали иммунологический статус до и после проведения комплексной терапии. Смотрели у них местный иммунитет полости рта: содержание секреторного иммуноглобулина (SIgA) в слюне, лизоцим слюны и Ксб. Иммунологические показатели изучали у контрольной группы пациентов, которую составили здоровые люди.

Клиническую эффективность РГС у спортсменов по лыжным гонкам мы оценивали по иммунологическим показателям до терапии, а затем после проведенной комплексной терапии. До комплексной терапии у спортсменов с РГС было выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей SIgA и лизоцима слюны, а также повышение показателей Ксб.

После проведенной комплексной терапии у спортсменов с РГС отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) показателей SIgA, лизоцима слюны и снижение показателей Ксб. У спортсменов по лыжным гонкам с РГС данные иммунологические показатели пришли в норму, то есть приблизились к контрольной группе здоровых людей.

В результате проведенных исследований можно сделать вывод, что предложенная терапия позволяет получить выраженный терапевтический эффект и добиться устойчивой ремиссии заболевания в 84% случаев, а также значительно улучшает показатели иммунологического статуса у данной группы пациентов. Данные исследования доказали высокую эффективность применения комплексной терапии РГС у спортсменов

## **ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ КОФЕ НА ВРЕМЯ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА**

**А.О. Левенкова, К.Р. Миннигалимова, А.С. Лифанова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Основные эффекты кофеина, содержащегося в кофе, включают стимуляцию мозговой деятельности, повышение внимания, памяти, скорости реакции и двигательной активности, а также снижение утомляемости за счет блокирования аденозиновых рецепторов и модуляции нейромедиаторных систем. Цель исследования. Изучить влияние однократного приёма кофе на время простой зрительно-моторной реакции, сложной сенсомоторной реакции различения и реакции на движущийся объект.



В исследовании принимали участие 17 человек (7 человек в контрольной группе и 10 в группе, употреблявшей кофе) в возрасте 18-23 лет, давшие добровольное информированное согласие. Для приготовления кофе в кофемашине использовали зерновой кофе сорта Робуста (18 г кофе на 200 мл воды (около 350 мг кофеина в одной порции)). Определение показателей простой и сложных сенсомоторных реакций производили до употребления кофе, а также через 1, 30 и 75 мин. после приема, контрольная группа проходила тесте в те же временные промежутки, но без употребления кофе.

Значимых изменений в параметрах простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) после употребления порции кофе не наблюдалось ни на одном из временных промежутков, как и в контрольной группе испытуемых. После однократного приема кофе наблюдалось увеличение скорости сложной сенсомоторной реакции различения через 30 и 75 минут. В контрольной группе, не употреблявших кофе, подобных изменений не наблюдалось и время реакции выбора не отличалось от контрольных значений. Таким образом мы можем исключить влияние научения при повторном прохождении тестов. При этом на фоне употребления кофе наблюдалась тенденция к увеличению количества ошибок и ложных реакций, хотя и не достигшая уровня статистической значимости. При исследовании реакции на движущийся объект было выявлено достоверное уменьшение времени опережений и увеличения процента точных реакций, при этом наибольший эффект достигался на 30 и 75 минутах после употребления кофе. Однако и в контрольной группе были зафиксированы подобные изменения времени реакции на движущийся объект. Стоит отметить, что в контрольной группе увеличение процента точных реакций происходило медленнее и достоверное улучшение наблюдалось только на 75 минуте, тогда как на фоне употребления кофе процент точных реакций был достоверно выше уже через 30 мин.

На основании полученных результатов можно заключить, что однократный прием кофе не оказывает существенного влияния на простую сенсомоторную реакцию, однако существенно увеличивает скорость сложной сенсомоторной реакции, при этом на фоне употребления кофе увеличение числа точных реакции на движущийся объект достигается быстрее по сравнению с контрольной группой.



## ФОСФОМИЦИН И ВАНКОМИЦИН: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСТЕОГЕННЫХ ЭФФЕКТОВ

Е.В. Лопатина<sup>1,2</sup>, Н.А. Пасатецкая<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Формирование дефектов костной ткани вследствие инфекционных процессов после эндопротезирования суставов - актуальная проблема реконструктивной ортопедии. В качестве основного остеозамещающего материала применяется полиметилметакрилатный костный цемент. Введение антибиотиков в состав цемента позволяет успешно бороться с инфекционным процессом, однако вопрос о прямом влиянии препаратов на остеогенез остается открытым. Цель: сопоставить эффекты фосфомицина и ванкомицина на остеогенез в условиях органотипического культивирования ткани. Объектом исследования являлись эксплантаты костной ткани, полученные из бедренной кости 12-дневных куриных эмбрионов. Исследуемые антибиотики вносили в питательную среду: фосфомицин в концентрациях от  $10^{-2}$  М до  $10^{-6}$  М, ванкомицин - в диапазоне от  $10^{-4}$  М до  $10^{-13}$  М. Для визуализации клеточной организации в зоне роста эксплантатов применяли флуоресцентное окрашивание Texas Red-конъюгированным фаллоидином (Texas Red®-X phalloidin, Life Technologies, USA) в сочетании с антителами к рецептору витамина D3. Для оценки влияния антибиотиков на рост эксплантатов применяли морфометрический анализ. Статистическую значимость полученных данных оценивали с помощью t-критерия Стьюдента в STATISTICA 10.0. Анализ полученных данных установил, что фосфомицин в высокой концентрации ( $10^{-2}$  М) ингибирует рост эксплантатов на 46% ( $p < 0,05$ ), причем этот эффект зависит от дозы и исчезает при  $10^{-6}$  М. Ванкомицин, в свою очередь, обладал двунаправленным действием: подавляя рост эксплантатов ткани кости в диапазоне  $10^{-4}$  –  $10^{-7}$  М, он стимулировал остеогенез в ультранизких концентрациях на 49%, 86% и 23% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Проведенное исследование позволило установить наличие клеток остеогенного ряда в зоне роста эксплантатов ткани кости. Предложенная модель органного культивирования ткани кости показала свою эффективность в качестве инструмента для оценки воздействия фармакологических препаратов на костную ткань. Важнейшим практическим результатом является возможность дифференциального подбора антибиотиков для включения в остеозамещающие материалы, что позволит оптимизировать исходы хирургических вмешательств при эндопротезировании.



## СУПРАСПИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ ГИПЕРАЛГЕЗИИ: ВОВЛЕЧЕНИЕ ЯДЕР ШВА

О.А. Любашина, Б.М. Сушкевич, И.Б. Сиваченко

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Кишечная гипералгезия (повышенная болевая чувствительность кишки) является ведущей причиной возникновения хронической абдоминальной боли у пациентов, перенесших воспалительные заболевания пищеварительного тракта. Её развитие связывают с инициируемыми периферическим воспалением нарушениями в функционировании оси кишка–мозг, которые способны сохраняться длительное время после разрешения органической патологии и, согласно ряду клинических и экспериментальных данных, вовлекают церебральную серотонинергическую систему. Однако сопутствующие изменения в механизмах контроля серотониновыми структурами болевой чувствительности остаются неясными, сдерживая разработку эффективных методов купирования поствоспалительной кишечной гипералгезии. Целью исследования являлось определение изменений в нейрональных механизмах контроля ноцицепции большим (БЯШ) и дорсальным (ДЯШ) ядрами шва, которые возникают при поствоспалительной кишечной гипералгезии, с оценкой вклада в эти процессы ключевых для функционирования указанных ядер серотониновых 5-HT<sub>1A</sub> рецепторов. Работа выполнена с соблюдением основных биоэтических правил на взрослых самцах крыс Вистар, контрольных и перенесших TNBS-индуцированный колит. У животных обеих групп в бодрствующем состоянии производили оценку кишечной болевой чувствительности посредством электромиографического мониторинга висцеромоторной реакции (ВМР) на колоректальное растяжение (КРР). Далее под анестезией (уретан и  $\alpha$ -хлоралоза, в/бр) вольфрамовыми микроэлектродами осуществляли внеклеточную регистрацию реакций нейронов БЯШ и ДЯШ на КРР и сдавливание хвоста (СХ), а также оценивали эффекты электростимуляции БЯШ на реактивные к КРР и СХ нейроны вентролатеральной ретикулярной области продолговатого мозга (ВЛРО). В ряде экспериментов нейрональные показатели регистрировали до и после системного (0.1–4.0 мг/кг, в/в) или интрацеребровентрикулярного (icv, 0.3–1 мкг) введения 5-HT<sub>1A</sub>-агониста буспирона. Крысы, перенесшие колит, демонстрировали усиленные по сравнению с контролем ВМР на болевое КРР, свидетельствующие о развитии кишечной гипералгезии. У таких крыс в БЯШ было отмечено большее число тормозящихся при КРР и СХ нейронов, а в/в введение разных доз буспирона еще больше подавляло ноцицептивную нейрональную активность ядра. При этом наблюдалось ослабление тормозных (антиноцицептивных) влияний БЯШ на реактивные к разным болевым стимулам нейроны ВЛРО, которые утрачивали способность усиливаться при icv инъекции 5-HT<sub>1A</sub>-агониста. В ДЯШ постколитных крыс возросли количество и активность возбуждающихся при КРР и СХ нервных клеток, которые снижали свою возбудимость после внутривенной инъекции буспирона, но в меньшей степени, чем в контроле. Выявленные в ядрах шва 5-HT<sub>1A</sub>-зависимые нейрональные перестройки

могут усиливать восходящую болевую трансмиссию и ослаблять нисходящий антиноцицептивный контроль в пределах оси кишка–мозг, внося вклад в супраспинальные механизмы поствоспалительной абдоминальной боли, а также коморбидных ей соматических алгезий.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 23-25-00151*

## **НЕЗАВИСИМОСТЬ И ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОЦЕССОВ КВАНТОВОГО И НЕКВАНТОВОГО ВЫДЕЛЕНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРА**

**Маломуж А.И.**

*Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия*

*Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева –КАИ,  
Казань, Россия*

В первом приближении процесс нейросекреции принято рассматривать как выделение сигнальных молекул (нейромедиатора) из нервной терминали в ответ на потенциал действия. При этом выделение происходит порционно (квантово) при относительно синхронном экзоцитозе (от нескольких единиц до сотен) синаптических везикул, которые заполнены как молекулами медиатора, так и набором других сигнальных молекул, названных ко-медиаторами. Последние, как правило, модулируют процесс передачи сигнала с нерва на иннервируемую клетку.

В результате детального анализа синаптических процессов, имеющих место в такой модели как нервно-мышечный контакт позвоночных, было установлено следующее: в отсутствие потенциала действия нейромедиатор также выделяется, причем это выделение опосредуется как самопроизвольным экзоцитозом синаптических везикул (*спонтанное квантовое выделение*), так и механизмом, не связанным напрямую с везикулярным циклом (*спонтанное неквантовое выделение*). В течение долгого времени механизмы и роль спонтанной квантовой нейросекреции оставались не изученными, а сам процесс рассматривали как частный случай *вызванного* потенциалом действия *квантового выделения медиатора*. Однако, в последнее время появляется все больше доказательств в пользу того, что это отдельный вид нейросекреции, способный передавать определенный тип информации в синаптическом контакте.

Неквантовому выделению медиатора до недавнего времени также не уделялось должного внимания. Полагали, что это не вид сигнализации, а просто пассивная утечка сигнальных молекул из нервного окончания. Благодаря многолетним исследованиям в Казанской нейробиологической школе, проводимым под руководством акад. Е.Е. Никольского, установлено, что неквантовая секреция медиатора – это особый тип/режим выделения сигнальных молекул, выполняющий свою физиологическую функцию, заключающуюся, как минимум, в реализации нейротрофического влияния на иннервируемую клетку. Это не пассивная утечка, а активный, энергозависимый вид нейросекреции, который обладает многоконтурной автономной системой регуляции.



Несмотря на то, что процессы квантового и неквантового выделения медиатора выполняют разные функции и имеют относительно независимые пути регуляции, тем не менее, как показывают экспериментальные данные последних лет, имеет место взаимосвязь этих процессов на функциональном уровне. Оказалось, что собственно медиатор, ко-медиаторы, выделяющиеся в процессе интенсивного экзоцитоза синаптических везикул, угнетают процесс неквантового выделения. И наоборот, снижение импульсной активности сопровождается уменьшением уровня квантового выделения медиатора и повышением уровня его неквантовой секреции.

Таким образом, медиатор, выделяющийся квантовым и неквантовым образом, способен передавать, соответственно, быстрый электрический сигнал, и/или медленный тонический, нейротрофический сигнал на иннервируемую клетку. При этом, уровень этих процессов нейросекреции находится в балансе за счет целого ряда регуляторных путей.

## **ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, КАК ИНДИКАТОР АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СТУДЕНТОВ К НОВЫМ СОЦИАЛЬНЫМ УСЛОВИЯМ**

**И.И. Макарова, Ю.П. Игнатова, А.К. Алиева, А.И. Маймеско**

*ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия*

В процессе обучения в вузе происходит адаптация студентов к учебной нагрузке, иным социальным условиям, что в свою очередь обуславливает успешность освоения нового материала, готовность к будущей профессиональной деятельности. Приспособление организма является естественным проявлением жизнедеятельности человека и сопровождается изменением функционального состояния различных его систем, в том числе и сердечно-сосудистой. Изменения параметров системы кровообращения во многом обусловлены тонусом автономной нервной системы, индикатором влияний которого служат показатели variability сердечного ритма (BCP) [1]. В исследовании оценивали BCP как показатель адаптации к учебной нагрузке у 90 студентов мужского пола второго курса Тверского ГМУ 19-20 лет, коренных жителей Тверского региона. Регистрацию BCP у обследуемых проводили в положении лежа и стоя по 5 минут с 9 до 11 часов в ноябре 2024 г., используя компьютерный комплекс «Нейрон-Спектр». Для статистического анализа полученных данных использовали программу «Statistica 6.1». Различия значимы при  $p \leq 0,05$ . Значимо большая часть обследуемых была отнесена к III типу - с умеренным преобладанием автономной регуляции сердечного ритма (72%), о чем свидетельствуют значения медианы, верхнего и нижнего квартилей ряда показателей:  $MxDMn$  (351,00 (296,00; 419,00) мс);  $SI$  (52,30 (33,59; 76,61));  $TP$  (3840,00 (2564,00; 6461,00) мс<sup>2</sup>);  $HF$  (1405,00 (859,00; 2965,00) мс<sup>2</sup>);  $LF$  (1083,00 (615,00; 1671,00) мс<sup>2</sup>);  $VLF$  (1125. 00 (804,00; 168700) мс<sup>2</sup>). Управляемая саморегуляция позволяет достигать оптимума без перенапряжения системы управления, т.е., при оптимальном уровне

регулирующего управление происходит с минимальным участием высших уровней управления, с минимальной централизацией управления. Умеренное преобладание абсолютных значений HF над LF волнами, свидетельствует об оптимальном взаимодействии между отделами автономной нервной системы и центральными структурами регуляции сердечного ритма [2]. Значимо меньше было лиц с неоптимальным управлением сердечного ритма: с преобладанием центрального контура регуляции. Оценить адаптационные резервы организма позволяют показатели ВСР при выполнении ортостатической пробы [3]. В нашем обследовании в ответ на ортостаз у лиц III типа вегетативной регуляции значимо уменьшались значения показателей вариационного размаха кардиоинтервалов, спектрального частотного анализа, увеличивалось значение стресс-индекса. Подобная реакция регуляторных систем на ортостатическое воздействие является оптимальной и свидетельствует о хороших функциональных и регуляторно-адаптивных возможностях организма [2]. Однако индивидуальная вариативность показателей ВСР очень велика и наиболее корректным является динамическое наблюдение за состоянием регуляторных систем.

1. Жданова Ю.Е. RatioetNatura. 2022, № 1 (5).
2. Шлык Н.И. Методические рекомендации. 2021, 84 с.
3. Беляева В.А. Вестник новых медицинских технологий. 2023. 30 (1), С. 80-84.

## **ИЗУЧЕНИЕ ПСИХО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В ПРОЦЕССЕ УЧЕБНОЙ НАГРУЗКИ**

**О.Ю. Манилова, Ю.В. Кашина, И.Л. Чередник, В.О. Коловская**

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия, Россия*

**Цель исследования.** Изучить типы темперамента и уровень тревожности у иностранных студентов, обучающихся в медицинском вузе.

**Методы исследования:** использовались психофизиологические методики для определения типа личности (по тест-опросникам Г. Айзенка), уровня адаптивности (по Я. Стреляу, 1982). Регуляторно-адаптивные возможности определяли по параметрам метода сердечно-дыхательного синхронизма, используя показатель ИРАС по В.М. Покровскому [1,2].

**Результаты исследования** Проведена оценка регуляторно-адаптивных возможностей у студентов с классическими и смешанными типами личности по динамике индекса регуляторно-адаптивного статуса в начале и в конце учебного года. У групп с классическими типами личности в конце учебного года зафиксировано снижение регуляторно-адаптивных возможностей: у флегматиков ИРАС снизился на 15,2 % произошло снижение регуляторно-адаптивных способностей с высокого до хорошего уровня ( $p < 0,001$ ). У сангвиников происходило более значительное снижение ИРАС – на 61,7%; уменьшение интервала длительности СДС; увеличение времени



формирования синхронизма на нижней границе диапазона (на 47,2% и 53,4% соответственно), что привело к переходу высокого уровня регуляторно-адаптивных возможностей до удовлетворительного ( $p < 0,001$ ). У холериков выявлено снижение ИРАС – на 50,3%; сокращение ширины диапазона СДС (на 31,2%); увеличение времени формирования синхронизма (на 32,5%) и понижение регуляторно-адаптивных возможностей с хорошего уровня до удовлетворительного ( $p < 0,001$ ). Пробы СДС у студентов с меланхолическим темпераментом определили уменьшение ИРАС на 61,5%; сокращение диапазона СДС (на 43,4%); рост времени развития синхронизма (на 40,3%) и понижение адаптивных способностей с удовлетворительных значений до низких показателей ( $p < 0,001$ ). В группах смешанных типов личности в конце учебного года наблюдались аналогичные изменения, как и в группах с классическими типами.

**Заключение.** На основании знания типа ВНД возможно улучшить организацию учебного/рабочего процесса для предотвращения развития эмоционального и профессионального выгорания и, как следствие, психосоматических заболеваний.

1. Кашина Ю.В. Оценка адаптации студентов в начале и в конце учебного года по variability ритма сердца // *Фундаментальные исследования*. 2014, № 10-3, С. 514-517.
2. Покровский В.М., Кашина Ю.В., Абушкевич В.Г., Таценко Е.Г. Дополнительный показатель для оценки уровня адаптации // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019, Т. 14, № 1-1, С. 57-60.

## ПЛОТНЫЕ КОНТАКТЫ В ТКАНЕВОМ БАРЬЕРЕ КИШКИ

**А.Г. Марков**

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

*<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Основной функцией кишечного эпителия является абсорбция органических молекул, ионов и воды. Плотные контакты эпителия кишки являются ключевой межклеточной структурой, регулирующей парацеллюлярную проницаемость. Плотные контакты состоят из белков семейства клаудина, обеспечивающих селективный транспорт ионов и воды, и белков трицеллюлина и окклюдина, которые связаны с транспортом органических макромолекул. Клаудины разделяются на две группы (снижающие и увеличивающие проницаемость эпителия), уровень и локализация которых определяют барьерные свойства кишки. Исследована мозаика распределения клаудинов в эпителии кишки и Пейеровых бляшках. В различных сегментах кишки установлена корреляция между интенсивностью абсорбции и распределением клаудинов вдоль проксимально-дистальной оси кишки. Разработана концепция кластерной организации плотных контактов, объясняющая разнообразие межклеточной проницаемости в эпителии кишки. Обнаружен синергизм трансклеточного транспорта и барьерных свойств в эпителии, обеспечивающий повышение эффективности реабсорбции натрия в эпителии толстой кишки посредством снижения обратной утечки этих ионов в результате изменения уровня

клаудина-8. Выявлено включение клаудина-2 в процесс развития секреторной диареи при действии холерного токсина. Установлено, что эпителий Пейеровых бляшек отличается сниженной межклеточной проницаемостью за счет повышения уровня клаудинов, блокирующих этот путь для транспорта молекул. Сформулирована гипотеза о том, что ограничение межклеточного пути перемещения макромолекул является условием представления антигенов и патогенов иммунокомпетентным клеткам через специализированные клетки Пейеровых бляшек. Доказано участие клаудинов в поддержании целостности структуры эпителия, что позволяет рассматривать их как маркеров опухолевого роста. В то же время существуют методологические проблемы, которые сдерживают изучение и понимание роли отдельных клаудинов или их ансамблей в осуществлении функций кишки. До настоящего времени не выявлены причины однонаправленного изменения уровня клаудинов при применении самых различных воздействий, что ставит вопрос о разработке нового подхода для оценки их функциональной роли в плотных контактах. Следует использовать биоинформационные подходы для определения молекулярной архитектуры этого кластера белков. В качестве нового подхода к определению роли каждого члена этого семейства белков в их взаимодействии в плотных контактах предлагается другая их категоризация: 1) функциональные, участвующие в формировании селективной межклеточной поры; 2) фронтальные, создающие условия для взаимодействия с липидным окружением; 3) сигнальные, необходимые для взаимодействия с адаптерными и сигнальными молекулами в цитоплазме эпителиальной клетки. Важнейшее значение приобретает рассмотрение механизмов взаимодействия белков плотных контактов с компонентами межклеточного матрикса, которые могут объяснить изменения функций других клеток данного органа при изменении функций плотных контактов.

## УЧАСТИЕ ГИПОТАЛАМУСА В РЕГУЛЯЦИИ СТАРЕНИЯ

**П.М. Маслюков**

*Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия*

Гипоталамус является регуляторным центром, контролирующим гомеостаз, репродукцию, циркадные ритмы и эндокринную систему. Процесс старения в гипоталамусе связан с глубокой перестройкой внутриклеточных сигнальных путей, кальциевой сигнализации и собственной возбудимости нейронов [1]. Возрастные колебания уровня гормонов, таких как гормон роста, IGF1 и половые стероиды, нарушают работу ключевых внутриклеточных каскадов, в частности пути инсулинового сигналинга PI3K/AKT/mTOR, что опосредованно влияет на синаптическую передачу через механизмы транспорта и вставки рецепторов в мембрану, кинетику ионных каналов и рециклинг белков [2]. При старении в ядрах гипоталамуса отмечается сложная мозаика из участков гипо- и гиперактивности. С возрастом возбуждающая глутаматергическая передача усиливается в





супрахиазматическом (СХЯ) и паравентрикулярном ядрах, но снижается в преоптической области. В то же время ГАМК-ергическое торможение усиливается в преоптической области и ослабевает в СХЯ. В туберальной области, охватывающей аркуатное, дорсомедиальное и вентромедиальное ядра, у старых животных одновременно активируются как возбуждающие, так и тормозные пути. Усиление глутаматергической передачи в СХЯ может быть компенсаторным механизмом в ответ на потерю нейронов [3]. В целом для стареющего гипоталамуса более типично снижение частоты возбуждения нейронов, обусловленное как изменениями свойств их мембран, так и сдвигом баланса возбуждающих и тормозных входов. Центральные циркадные часы в СХЯ с возрастом генерируют ослабленный электрический ритм, что указывает на снижение силы их синхронизирующего сигнала для других областей мозга и периферических органов. Важную роль в этих изменениях играет ремоделирование взаимодействий между нейронами и глиальными клетками, которое сопровождается функциональной деградацией. Например, в срединном возвышении изменение структурной пластичности глии участвует в подавлении высвобождения нейрогормонов, в том числе гонадолиберина. Молекулярной основой старения гипоталамуса часто служит умеренная, но хроническая активация провоспалительного сигнального пути NF-κB. Реактивные астроциты в состоянии нейровоспаления повышают выработку цитокинов, снижают синтез факторов роста и теряют способность поглощать синаптическую ГАМК, что ведет к её накоплению во внеклеточном пространстве и нарушает баланс возбуждения и торможения. Также отмечается активация микроглии. Таким образом, хотя современные исследования значительно углубили понимание организации гипоталамических сетей, механизмы их старения остаются во многом нераскрытыми. Их прояснение потребует применения передовых методов нейрофизиологии, молекулярной биологии и генетики.

1. Masliukov P.M., Nozdrachev, A.D. J. Evol. Biochem. Phys. 2021, 57, pp. 473–491.
2. Masliukov P.M. Curr. Issues Mol. Biol. 2023, 45, pp. 8289–8308.
3. Masliukov P.M. Vitam. Horm. 2025, 127, pp. 207–243.

## РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЦИТОСКЕЛЕТА В НАРУШЕНИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

С.С. Медведева<sup>1</sup>, Ю.В. Попова<sup>1</sup>, К.М. Ачасова<sup>1</sup>, Ю.А. Кулыгина<sup>2</sup>, К.Н. Морозова<sup>3,4</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>2</sup>, Е.Н. Кожевникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения

Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения  
Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
Новосибирск, Россия

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой быстро растущую по распространённости группу хронических заболеваний, создающую существенную нагрузку на систему здравоохранения всего мира, в том числе и России [1, 2]. Воспаление на фоне ВЗК приводит к нарушению целостности эпителиального барьера кишечника, который не восстанавливается даже на фоне клинической и эндоскопической ремиссии, при которой воспаление поддерживается на низком уровне [3].

В настоящей работе были исследованы механизмы повреждения эпителиального барьера толстой кишки на фоне хронического воспаления. Используя методы электронной и конфокальной микроскопии, мы показали, что в эпителии толстой кишки пациентов с диагнозом «язвенный колит» наблюдается значительная перестройка актинового цитоскелета, повреждение ультраструктуры митохондрий, укорочение микроворсинок и достоверное увеличение ширины просвета плотных и адгезивных контактов. Аналогичные нарушения ранее были продемонстрированы в модели ВЗК на лабораторных мышах с нокаутом гена *Muc2* [4]. Повреждение филаментного актина (F-актина) сопровождается делокализацией белков плотных и адгезивных контактов Claudin 7 и  $\beta$ -catenin с мембраны, что было также подтверждено на двух альтернативных моделях колита на мышах. Функциональные тесты с использованием химического ингибирования динамики F-актина показали, что ее нарушение является достаточным условием для нарушения барьерной функции кишечника. Указанные наблюдения позволяют выделить нарушение структуры F-актина как универсальную цитологическую характеристику хронического воспаления.

Метаболомное профилирование клеток эпителия мышей с нокаутом гена *Muc2* выявило достоверное накопление фосфолипидов и сфинголипидов, в частности, церамидов. Нарушения в регуляции липидного обмена сопровождались повышением уровня экспрессии генов метаболизма липидов *CerS3* и *Pla2g2e* (гены, кодирующие церамидсинтазу 3 и фосфолипазу A). Фармакологическое ингибирование церамидсинтаз приводило к частичному восстановлению организации F-актина и межклеточных контактов в двух независимых моделях



хронического колита на мышах. Этот результат показывает, что накопление церамидов может быть причиной нарушения эпителиального барьера при хроническом воспалении кишечника. Таким образом, направленная регуляция синтеза церамидов открывает новые терапевтические возможности восстановления целостности слизистой оболочки, что является ключевым фактором для достижения длительной ремиссии ВЗК.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант № 20-74-10022-П; "Программа фундаментальных научных исследований", грант № FWGZ-2024-0002*

1. Wang R., Li Z., Liu S., Zhang D. BMJ Open. 2023, 13(3), pp.e065186.
2. Маев И.В., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Терапевтический архив. 2023, 95(12), с. 1064–1074.
3. Katinios G. et. al. Inflamm Bowel Dis. 2020, 26(7), pp.974-984. [4] Borisova M.A. et. al. Sci Rep. 2020, 10(1), pp.21135

## **МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ МЕТИОНИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА СИСТЕМУ «МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД» И МОЗГ ПОТОМСТВА**

**Ю.П. Милютина, И.В. Залозная, Д.С. Васильев, А.В. Горбова, В.А. Дудина, А.В. Михель, З.Н. Тонян, С.К. Бочковский, А.В. Арутюнян**

*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия*

Гипергомоцистеинемию (ГГЦ) рассматривают преимущественно как маркер дефицита фолатов, с которым связывают развитие осложнений беременности и дефекты нервной трубки плода. Фолиевая кислота назначается с целью либо восполнить вероятный дефицит, либо скомпенсировать нарушение работы фолатного цикла, обусловленное возможным наличием полиморфизма генов ферментов одноуглеродного метаболизма. Подобный подход не гарантирует решение проблемы ГГЦ, которую стоит рассматривать как отдельный, нередко даже фолат-независимый, фактор акушерских осложнений. Модель ГГЦ с метиониновой нагрузкой активно используется при изучении нервной ткани, значительно меньше данных получено по исследованию плаценты. Неблагоприятные факторы влияют через различные механизмы, однако в итоге они обычно проявляются в недостаточном кровоснабжении плаценты. При этом ее морфофункциональные нарушения могут привести к неблагоприятному исходу программирования развития плода и развития мозга потомства.

Модель ГГЦ включала ежедневное введение раствора метионина (0,6 г/кг массы тела) самкам крыс линии Wistar. Фолат-независимость подтверждалась отсутствием снижения уровня гомоцистеина в сыворотке крови животных, которые на фоне метионина дополнительно ежедневно *per os* принимали фолиевую кислоту. Беременным самкам крыс метионин вводили с 4-го дня беременности либо до выведения из эксперимента на 14-ый или 20-ый день беременности, либо до

родоразрешения. В плаценте были оценены маркеры апоптозы, ангиогенеза, аутофагии, исследована ее структура. Транспортная функция оценивалась по содержанию транспортеров аминокислот в плаценте и уровню самих аминокислот в сыворотке крови самок и их плодов. В мозге плода и плаценте проанализированы показатели потенциальной способности метилирования (S-аденозилметионин, S-аденозилгомоцистеин и уровни DNMTs). Когнитивные функции исследовали с помощью поведенческих тестов.

Данная модель ГПЦ вызывает нарушение маркеров ангиогенеза в плаценте на обоих исследованных сроках беременности (снижение активности матриксных металлопротеиназ, дисбаланс ростовых факторов, изменение уровня соответствующих miRs), продемонстрировано увеличение содержания маркеров аутофагии и апоптоза, что сопровождается морфологическими нарушениями. Повышение уровня транспортеров аминокислот в плаценте, и ряда аминокислот в сыворотке крови матери, а также снижение их в сыворотке крови плода на E20 указывает на нарушение транспортной функции плаценты. Показано влияние ГПЦ на содержание различных DNMTs и уровень 5-метилцитозина в мозге плода. При этом потомство, перенесшее пренатальную ГПЦ, в позднем постнатальном возрасте демонстрировало нарушение когнитивных функций.

Таким образом, ГПЦ способствует нарушению молекулярных механизмов, регулирующих нормальное развитие плаценты, что приводит к ее морфофункциональным дефектам, которые ведут к негативным последствиям для развития плода, в частности его нервной системы, имеющие долгосрочные последствия для потомства.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант № 22-15-00393-П*

## **ГЛУБИННЫЙ ПРОФИЛЬ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ОСЦИЛЛЯЦИЙ ВО ВРЕМЯ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС**

**Б.Р. Мингазов<sup>1</sup>, Д.Е. Винокурова<sup>1</sup>, Г.Ф. Закирова<sup>1</sup>, А.Р. Насретдинов<sup>1</sup>, Р.Н. Хазипов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Средиземноморский университет нейробиологии, Марсель, Франция

Распространяющаяся деполяризация (РД) — патофизиологическое явление, сопровождающее инсульт, черепно-мозговую травму, эпилепсию и мигрень с аурой. В основе РД лежит длительная массовая деполяризация нейронов, приводящая к подавлению активности мозга и серьезному энергетическому истощению нервной ткани. Этот процесс приводит к повреждению клеток и осложняет протекание болезни. В то же время РД может быть использована как критерий оценки функционального состояния мозга пациента, в частности указывая на эффективность лечения. В связи с медленной кинетикой РД, большая часть исследований направлена на изучение низкочастотной части спектра активности. В данной работе мы обратили внимание на высокочастотные процессы во время РД. В экспериментах на взрослых



анестезированных крысах линии Wistar использовались погружные 16-канальные электроды, которые помещались на всю глубину бочонковой коры животного, что позволило одновременно регистрировать все слои этой области соматосенсорной коры. РД инициировалась эпидуральной подачей 1М KCl. После подачи KCl наблюдались волны РД, возникающие каждые несколько минут в виде медленного отрицательного сдвига внеклеточного потенциала амплитудой 10-25 мВ. РД сопровождалась следующим паттерном: сначала наблюдались увеличение количества множественных потенциалов действий и высокочастотные осцилляции (ВЧО) в диапазоне 60—120 Гц, после чего шла депрессия активности. Этот паттерн, как и РД, имел вертикальный профиль, распространяясь с верхних слоев к нижним. Однако, в верхних слоях на фоне депрессии активности ВЧО не останавливались, из-за чего их длительность могла составлять десятки секунд. Такой парадокс, по всей видимости, связан с тем, что ВЧО с нижних слоев пассивно проводились вверх. Это косвенно подтверждает тот факт, что с подавлением ВЧО в глубоких слоях коры они также исчезали и на поверхности. Таким образом, в данной работе были показаны долгоживущие высокочастотные осцилляции, возникающие в поверхностных слоях коры больших полушарий, продолжительность которых связана со скоростью вертикального проведения РД и с активностью нейронов в глубоких слоях. Мы предполагаем, что, анализируя ВЧО, регистрируемые с поверхности мозга, можно оценить вертикальный профиль РД без необходимости введения электродов внутрь мозга, что может быть особенно важно в клинической практике.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский Научный Фонд", грант № 24-75-10054*

## **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СЕРОТОНИНА И ЭКСПРЕССИИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННЫМИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**Ф.А. Миндубаева, М.Д. Оспанова**

*НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан*

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является одним из наиболее тяжелых осложнений врожденных пороков сердца (ВПС), приводящим к перегрузке малого круга кровообращения и сосудистому ремоделированию, что существенно ухудшает прогноз пациентов. Несмотря на достижения хирургической коррекции, у части детей сохраняются признаки ЛАГ после операции, что требует поиска новых биомаркеров для мониторинга и прогнозирования состояния. Целью исследования было оценить особенности метаболизма серотонина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) у детей с ВПС и ЛАГ в до- и послеоперационном периодах.

В исследование включено 102 ребенка, разделенных на три группы: ВПС с ЛАГ до операции (n=46), после хирургической коррекции (n=32) и контроль (n=24). Определялись уровни серотонина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), экспрессия транспортера серотонина (SERT), рецепторов 5HT-2A и концентрация

ИФР-1 в плазме и тромбоцитах методом ИФА. Установлено снижение числа тромбоцитов ( $p=0,019$ ) и увеличение MPV ( $p=0,001$ ), что отражает их активацию и участие в депонировании биологически активных веществ. Отмечено перераспределение серотонина: тенденция к снижению его уровня в тромбоцитах ( $p=0,15$ ) и повышение в плазме ( $p=0,016$ ). Экспрессия SERT ( $p=0,02$ ) и рецепторов 5HT-2A ( $p=0,03$ ) в тромбоцитах повышена, что свидетельствует о клеточной сенситизации и сосудистой адаптации к гипоксии. Комплексный анализ 5-ГИУК выявил разнонаправленные изменения: тенденцию к снижению в плазме ( $p=0,06$ ), повышение в моче ( $p=0,025$ ) и увеличение внутриклеточного содержания ( $p=0,033$ ). Уровень ИФР-1 в плазме снижен ( $p=0,00004$ ) при тенденции к его накоплению в тромбоцитах, что указывает на разобщение системного и клеточного пулов. Наибольшую диагностическую информативность показали интегральные индексы: 5-ГИУК тромбоциты/плазма ( $p=0,0003$ ), SERT/серотонин ( $p=0,0134$ ) и ИФР-1 плазма/тромбоциты ( $p=0,0003$ ). Корреляционный анализ выявил связи между биомаркерами и расчетным систолическим давлением в легочной артерии (РСДЛА): индекс ИФР-1 плазма/тромбоциты и РСДЛА ( $r=-0,65$ ), индекс 5-ГИУК плазма/моча и РСДЛА ( $r=0,52$ ), уровень 5-ГИУК в моче и РСДЛА ( $r=0,49$ ). Диагностическая точность составила: AUC=0,871 для 5-ГИУК в моче, AUC=0,781 для ИФР-1 в плазме и AUC=0,929 для индекса ИФР-1 плазма/тромбоциты.

Полученные результаты подтверждают роль серотонинергической системы и ИФР-1 в патогенезе ЛАГ и позволяют рассматривать данные показатели как перспективные биомаркеры для оценки эффективности хирургического лечения и прогноза остаточной легочной гипертензии у детей с ВПС.

## **ОСОБЕННОСТИ ГИСТОСТРУКТУРЫ ОТДЕЛОВ МОЗГА ПРИ ДИЕТ-ИНДУЦИРОВАННОМ ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ У САМЦОВ И САМОК КРЫС**

**Т.А. Митюкова, Т.Е. Кузнецова, А.А. Басалай, О.Е. Полулях**

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук  
Беларуси», Минск, Республика Беларусь*

Сведения, имеющиеся в литературе, демонстрируют, что рацион с высоким содержанием жиров и легко усвояемых углеводов, приводящий к ожирению, вызывает когнитивные и психоэмоциональные нарушения как у людей, так и у экспериментальных животных [1, 2]. Известно, что кора головного мозга обеспечивает функцию запоминания, причем различные ее отделы отвечают за разные аспекты памяти. Подкорковая структура гиппокамп является частью лимбической системы и функционирует во взаимосвязи с корой головного мозга. В настоящее время вопрос о влиянии ожирения на морфофункциональное состояние коры головного мозга и гиппокампа, а также на когнитивные и психоэмоциональные функции в зависимости от пола животных, является недостаточно изученным и дискуссионным.



Цель исследования – изучение гистоструктуры коры головного мозга и гиппокампа крыс Вистар обоего пола, получающих высококалорийную диету. В задачу работы также входила оценка особенностей поведения крыс в зависимости от пола и характера питания.

Эксперименты проводились с соблюдением правил биоэтики на половозрелых крысах Вистар обоего пола, получавших стандартную диету вивария (СтД) либо высококалорийную диету (ВКД) в течение 16 недель. На заключительном этапе эксперимента проводили тест Порсолта. Выведение животных из эксперимента осуществляли методом декапитации под тиопенталовым наркозом. Фронтальные срезы мозга готовили на микротоме-криостате НМ 525 (Германия). Для светооптического исследования срезы окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля. Исследование микропрепаратов, изготовление микрофотографий и обработку данных проводили с помощью светового микроскопа Альтами LUM-1 и программы Image J. Статистическую обработку данных проводили в программе Statistica 10.

Показано, что содержание крыс на 16-недельной ВКД приводит к диет-индуцированному висцеральному ожирению как у самцов, так и у самок крыс. На фоне висцерального ожирения у самцов крыс было выявлено статистически значимое нарастание глиального индекса в префронтальной коре мозга, при этом в гиппокампе была увеличена доля клеток с признаками нейродегенерации во всех изученных областях СА1 – СА4. При высококалорийном питании у самок крыс наблюдалось нарастание размеров нейронов и признаков нейродегенерации в префронтальной коре мозга по сравнению с контролем. В гиппокампе у самок крыс отмечалось увеличение доли клеток с признаками нейродегенерации в областях СА1, СА2 и СА4, и снижение глиального индекса в зоне СА3. Депрессивно-подобное поведение в тесте Порсолта было выявлено только у самцов, но не у самок крыс.

В итоге следует заключить, что наиболее характерными последствиями ВКД были нейродистрофические признаки, которые регистрировались в исследованных областях мозга у самцов и самок крыс.

1. Муталова Э.Г., Нафикова А.И., Нигматуллина А.Э. и др. Вестник современной клинической медицины. 2025, 18 (1), С.115–123.
2. Mabrok H.B., Ramadan A.A., Hamed I.M., Mohamed D.A. Brain sciences. 2024, 14 (8), art. 807, pp. 1–21.



## ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ГЛИАЛЬНУЮ АКТИВАЦИЮ, АПОПТОЗ И АУТОФАГИЮ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

А.В. Михель<sup>1,2</sup>, Ю.П. Милютин<sup>1</sup>, А.Д. Щербицкая<sup>2</sup>, И.В. Залозная<sup>1</sup>, Д.С. Васильев<sup>1,2</sup>,  
А.В. Горбова<sup>1</sup>, В.А. Дудина<sup>1</sup>, Н.Л. Туманова<sup>2</sup>, А.В. Арутюнян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии  
им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Формирование мозга плода в пренатальный период представляет собой сложный процесс, нарушение которого имеет последствия в постнатальный период. Среди негативных факторов особое место занимает пренатальная гипергомоцистеинемия (ГГЦ), характеризующаяся избыточным уровнем гомоцистеина в крови матери во время беременности. Кора головного мозга является важной структурой, отвечающей за пространственное обучение и память. Изменения при формировании данной области способствуют возникновению когнитивных дисфункций, наблюдаемых у потомства после материнской ГГЦ. Считается, что ГГЦ оказывает нейротоксическое воздействие, способствуя развитию глиальной реакции и воспаления. В условиях воспалительного ответа клеточная судьба определяется равновесием между апоптозом, ключевым показателем которого является каспаза-3, и аутофагией. Однако данные о взаимодействии этих процессов при ГГЦ получены преимущественно в экспериментах на взрослых животных. Комплексное же влияние пренатальной ГГЦ (ПГГЦ) на глиальную реакцию, воспалительный ответ и баланс «аутофагия- апоптоз» в критические периоды раннего постнатального развития мозга остается неисследованным.

Исходя из этого, целью работы являлась комплексная оценка влияния ПГГЦ на активацию глии, воспалительный ответ, апоптотическую гибель нейронов и аутофагию в коре головного мозга потомства на 5-й и 20-й день жизни (P5 и P20). Крысы *Wistar* были разделены на группы: контрольной группе с 4-го дня беременности и до дня родоразрешения *per os* вводили воду, подопытной – раствор метионина (0,6 г/кг). Крысят дорастивали до P5 и P20. Клеточный состав теменной коры оценивали с помощью иммунофлуоресцентного мечения с использованием нейрональных (NeuN) и глиальных (GFAP, Iba1) маркеров. Содержание цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) определяли с помощью ИФА. Уровень маркеров аутофагии (Atg13, Beclin-1, LC3B, p62, LAMP-2) и каспазы-3 исследовали методом иммуноблота. Активность каспазы-3 оценивалась колориметрически. Образцы теменной коры мозга исследовали на наличие лизосом и аутофагосом/аутофаголизосом методом электронной микроскопии.

Установлено, что ПГГЦ способствовала снижению количества NeuN-позитивных клеток на P5 и P20, тогда как увеличение GFAP- и Iba1-позитивных клеток в теменной коре крыс отмечалось на обоих сроках исследования. Повышение IL-1 $\beta$



обнаруживалось только на P20. Наблюдалось также увеличение содержания активного фрагмента (p17) каспазы-3 на P5 и ее активности на P20. Содержание маркеров аутофагии при этом не было отличимо от контрольной группы, тогда как в ГПЦ группе отмечено статистически значимое увеличение частоты встречаемости лизосом в телах и отростках нейронов в коре мозга P20.

ПГПЦ вызывает гибель нейрональных клеток уже на P5, что сопровождается активацией глии и, вероятно, нейровоспалением, а также усилением лизосомальной деградации молекул в дальнейшем. При этом активации аутофагии не происходит. Эти процессы могут приводить к наблюдаемым когнитивным нарушениям у потомства в постнатальный период.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант №22-15-00393-П*

## СПАЙКОВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ СТАРЕНИИ

**К.Ю. Моисеев**

*Ярославский государственный медицинский университет, Россия*

Гипоталамус является наиболее важным интегратором вегетативной и эндокринной регуляции и отвечает за рост, развитие, репродуктивную функцию и метаболизм. К одной из концепций в геронтологии следует отнести элевационную теорию старения и формирования возрастной патологии у высших организмов, придающей ключевое значение в этих процессах возрастному повышению порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. При этом важная роль отводится вентромедиальному (ВМЯ) ядру гипоталамуса.

При старении в ВМЯ медианная частота импульсов уменьшается у взрослых (0,71 спайка/с) и старых (0,84 спайка/с) по сравнению с молодыми животными (1,32 спайка/с). Распределение частот спайков в каждой возрастной группе было унимодальным. У молодых животных преобладающее число нейронов имело импульсацию 0,5-1,5 спайка/с, у взрослых – до 1 спайка/с, у старых – до 0,5 спайка/с. Нейроны ВМЯ сортировались в соответствии с формой их межспайковых интервальных гистограмм и нормализованной функции риска, статистическим анализом их межспайковых интервалов. Всего было выделено 6 групп нейронов: 1) нейроны со случайным характером разрядов, 2) с широким распределением межспайковых интервалов, 3) ритмично разряжающиеся нейроны, 4) нейроны, характеризующиеся длинным хвостом на интервальной гистограмме, 5) нейроны с короткими залпами разрядов и 6) нейроны с короткими залпами разрядов и с широким распределением межспайковых интервалов. У молодых крыс наибольшее число нейронов имело случайное распределение разрядов. У старых крыс доля этой группы снижалась в два раза и при этом возрастал процент нейронов, характеризующихся длинным хвостом на интервальной гистограмме. Средние значения коэффициента вариации, перекоса и эксцесса были достоверно выше у старых крыс по сравнению с молодыми животными, что позволяет предположить

появление скрытых паттернов более высокого порядка в разрядах нейронов старых крыс.

*Исследование проведено при поддержке: Российский научный фонд", грант № 25-25-00302*

## **ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ БЕЛКА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КРЫС**

**А.И. Муллакаева, А.И. Ягафарова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

На протяжении нескольких десятилетий научным сообществом активно рассматривается влияние рациона питания на здоровье, в особенности на развитие системного воспаления. Так, в некоторых исследованиях на животных показано, что диета с высоким содержанием белка обеспечивает поступление в ткани повышенного количества аминокислот, что может нивелировать последствия хронических воспалительных процессов и быть полезным для ускорения заживления ран, укрепления иммунной системы и общего здоровья организма [1, 2]. Однако, согласно ряду более поздних исследований, переход на высокобелковые диеты (белок – 30-70% суточного рациона при норме 10-20%), может приводить к возникновению системного воспаления, увеличению концентрации эндотоксинов в плазме крови и нарушению функций кишечника и почек [3, 4, 5, 6]. В исследовании Брока с соавт. особи, в рационе которых превалировал белок, демонстрировали повышенную двигательную активность, повышение чувствительности к ноцицептивным стимулам, ухудшение слухового восприятия и более выраженное негативное влияние стресса на память по сравнению с крысами из контрольной группы [7]. Целью исследования было проанализировать механическую чувствительность и поведение у крыс на диете с высоким содержанием белка (ВБД).

Исследование проводилось на крысах линии Wistar (n=18) в возрасте 1,5-2 месяцев. В течение 4 недель до начала проведения поведенческих экспериментов самка с крысятами, достигшими 15-дневного возраста, была переведена на диету, включающую корм для лабораторных крыс и мышей с высоким содержанием белка (Дельта Фидс ЛБК 120 Р-22, АО «БиоПро», Новосибирск) и с добавлением в рацион отварной куриной грудки (65% белка в рационе). Животные, находящиеся на стандартном корме (Дельта Фидс ЛБК 120 С-22, АО «БиоПро», Новосибирск) для содержания животных, составили контрольную (К) группу (n=15).

Анализ набора веса показал, что животные группы ВБД имели большую массу тела, чем крысы К группы. Кроме того, в группе ВБД наблюдалось снижение pH мочи до 6,5 относительно значений 7,1 у группы К. Порог болевой чувствительности в тесте волоски Фрея у К (23,2 г/мм<sup>2</sup>) животных был значительно более низким по сравнению с показателями крыс группы ВБД (47,2 г/мм<sup>2</sup>). Мы не наблюдали изменений тревожности у крыс группы ВБД ни в тесте Интегральный показатель тревожности,



ни в тесте Открытое поле. В тесте Открытое поле мы наблюдали высокий уровень исследовательской и двигательной активности у крыс группы ВБД.

В дальнейшем планируется провести сравнительный анализ поведенческих и биохимических эффектов ВБД при увеличении ее длительности.

*Исследование проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант 075-15-2025-679*

1. Kurzer M., Meguid M.M. Surg Clin North Am. 1986, 66 (5), pp. 969–1001.
2. Ogilvie G.K. Clin Tech Small Anim Pract. 1998, 13 (4), pp. 224–231.
3. Meek R.L. et al. Nephrol Dial Transplant. 2013, 28 (7), pp. 1711–1720.
4. Cui X., Kim E. Clin Nutr Res. 2018, 7 (1), pp. 56–68.
5. Kostovcikova K. et al. Front Immunol. 2019, 10, pp. e446008.
6. Snelson M. et al. Mol Nutr Food Res. 2021, 65 (8), pp. e2000851.
7. Brock J.W., Ross K., Prasad C. Nutr Neurosci. 1998, 1 (4), pp. 305–314.

## ВЛИЯНИЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ВЫЗВАННЫЙ ПОЛЕВОЙ ПОТЕНЦИАЛ В ГЕЛЕВОМ ФАНТОМЕ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВРАЩАЮЩЕГОСЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Э.Л. Мусин<sup>1</sup>, А.А. Вазетдинова<sup>1,2</sup>, Г.Е. Соболев<sup>1</sup>, А.С. Степанов<sup>3</sup>, Д.В. Самигуллин<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
ФИЦ "Казанский научный центр РАН", Казань, Россия

<sup>4</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева — КАИ, Казань, Россия

В настоящее время известно, что возможность неинвазивного воздействия на клетки и ткани организма за счет активации суперпарамагнитных наночастиц (МНЧ) способно значительно расширить возможности клеточной терапии при регенерации повреждений тканей, лечении онкологических заболеваний, а также при адресной доставке лекарственных препаратов. Одним из многообещающих подходов влияния на клеточные функции с помощью МНЧ является воздействие на клетки с помощью явления магнитной индукции. Оно заключается в том, что в области скопления МНЧ за счёт наложения переменного магнитного поля возникает наведенный потенциал, амплитуды которого достаточно для вызывания локальной деполяризации возбудимых клеток [1]. В связи с этим, целью данной работы было оценить влияние МНЧ с разным размером ядра и частоты вращающегося магнитного поля на локальный полевой потенциал в гидрогелевом фантоме. Физические параметры магнитной стимуляции оценивались в гидрогелевом фантоме, являющийся моделью биологической ткани, в который вводились наночастицы (300 нл, 1,67 мг/мл). В работе были использованы 2 вида МНЧ с диаметром железнооксидного ядра 17нМ и 21нМ, соответственно. В качестве контроля были использованы гидрогелевые фантомы без наночастиц. Для регистрации локального полевого потенциала в гидрогелевом

фантоме использовался стеклянный микроэлектрод, содержащий искусственную спинномозговую жидкость (126 ммоль/л NaCl, 3 ммоль/л KCl, 24 ммоль/л NaHCO<sub>3</sub>, 1,25 ммоль/л NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2 ммоль/л CaCl<sub>2</sub>, 2 ммоль/л MgSO<sub>4</sub> и 10 ммоль/л глюкозы; сопротивление: 2–5 МОм). В качестве электрода сравнения использовалась проволока из Ag/AgCl. Экспериментальная установка состояла из двух вращающихся магнитов, создающих изменяющееся магнитное поле. Эксперименты проводились при трех различных частотах вращения магнитных полей: 5 Гц, 10 Гц и 15 Гц. Введение МНЧ с диаметром ядра 17 нм в гидрогелевый фантом приводит к увеличению измеряемого полевого потенциала по сравнению с фантомом без МНЧ. Это связано с тем, что магнитные наночастицы могут локально усиливать магнитное поле или изменять его распределение, что, в свою очередь, способствует более эффективной магнитной индукции электрических потенциалов. Наибольший эффект получился при частоте вращения 15 Гц. Таким образом, можно сделать заключение, что при помощи предложенных МНЧ с применением магнитной индукции, возможно локально вызывать деполяризацию отдельных участков возбудимых тканей. Это, в свою очередь, может использоваться для запуска различных внутриклеточных сигнальных цепочек и позволять неинвазивно управлять клеточной активностью.

1. Lu QB, Sun JF, Yang QY, Cai WW, Xia MQ, Wu FF, Gu N, Zhang ZJ. Zool Res. 2020 Jul 18;41(4):381-394. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2020.076

## **ЭФФЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ НА ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА**

**К.К. Нагиев<sup>1</sup>, Р.Р. Шаехова<sup>1</sup>, А.Р. Зарипова<sup>1</sup>, М.Т. Султанов<sup>1</sup>, М.С. Калигин<sup>2</sup>,  
С.С. Архипова<sup>1,2</sup>, И.И. Салафутдинов<sup>2</sup>, А.А. Ризванов<sup>2</sup>, М.А. Мухамедьяров<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся неуклонно прогрессирующим течением и неизбежным летальным исходом, при котором происходит гибель центральных и периферических мотонейронов. Одним из перспективных подходов к терапии БАС является применение индуцированных микровезикул (ИМВ), полученных из мезенхимальных стволовых клеток (МСК). На доклинических моделях показано, что факторы с нейропротективным действием, такие, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и ангиогенин (ANG), замедляют нейродегенерацию и поддерживают выживаемость нейронов.

Оценка эффективности препарата ИМВ из генетически модифицированных МСК человека, экспрессирующих факторы VEGF и ANG на FUS-трансгенной линии мышей.



Препарат микровезикул вводили трансенным мышам с моделью БАС ретроорбитально, однократно или двукратно, в дозе, эквивалентной количеству микровезикул, полученных от 1 миллиона МСК человека. Сформированы четыре экспериментальные группы: мыши дикого типа (WT); трансгенные мыши FUS; трансгенные мыши FUS после однократного введения ИМВ, полученных из МСК, экспрессирующих VEGF и ангиогенин (FUS-VAMV1); трансгенные мыши FUS после двукратного введения указанного препарата (FUS- VAMV2). В ходе эксперимента оценивали выживаемость, динамику массы тела, показатели вертикальной двигательной активности, горизонтальной двигательной активности в тесте «открытое поле», а также мышечную силу в «грип-тесте». Дополнительно выполняли тест подвешивания за хвост, «ротарод» и тест на тредбане.

У мышей дикого типа летальных исходов в ходе эксперимента не зарегистрировано. У трансгенных мышей FUS отмечено снижение выживаемости, тогда как в группах, получавших ИМВ из МСК, экспрессирующих VEGF и ANG, выживаемость была выше по сравнению с FUS мышами. Показатели двигательной активности оставались стабильными у WT-мышей, тогда как у FUS-мышей наблюдалось их снижение. В группах FUS- VAMV1 и FUS-VAMV2 уменьшение вертикальной и горизонтальной активности в тесте «открытое поле» было менее выраженным. В тесте «ротарод» результаты FUS-VAMV2 были сопоставимы с WT, указывая на частичное сохранение координации и выносливости.

Выполненное исследование демонстрирует, что введение внеклеточных микровезикул, полученных из генетически модифицированных мезенхимальных стволовых клеток, экспрессирующих нейротрофические факторы VEGF и ANG, ведёт к значительному улучшению выживаемости трансгенных мышей с моделью БАС и смягчению моторных нарушений по сравнению с контрольной группой. При этом двукратное введение препарата оказалось более эффективным, чем однократное. Полученные данные свидетельствуют о перспективности данного метода для коррекции БАС на доклинической модели, однако остаётся необходимость дальнейших исследований для оценки безопасности, оптимизации дозировки и сроков введения, а также перехода к клиническим испытаниям.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-15-00438.*

## **ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИРУЕМОЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У КРЫС**

**А.А. Назмутдинов, И.С. Шиловский, А.Д. Золотарева, А. С. Родина,  
Н.Н. Лысенко, М.П. Морозова**

*Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Предварительные исследования изолированных желудочковых кардиомиоцитов крыс, подвергнутых действию микрогравитации, выявили снижение экспрессии генов механоправляемых каналов, что сопровождалось

изменением ионной проводимости мембраны клеток и предполагает перестройку работы сердца в целом [1]. В связи с этим целью настоящей работы стало изучение влияния микрогравитации на вегетативную регуляцию хронотропной функции сердца крыс с помощью анализа variability ритма сердца (BPC).

Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar. Перед началом эксперимента всех животных приучали к рукам и взвешивали. ЭКГ регистрировали у крыс в состоянии покоя и после холодовой пробы (ХП) с помощью беспроводной системы Physiobelt (ООО «Нейроботикс», Россия). ХП использовали в качестве функциональной нагрузки, связанной с активацией симпатической нервной системы. Оценку параметров BPC проводили до моделирования микрогравитации, на 3 и 10 сутки эксперимента.

По записям длительностью 300 RR-интервалов определяли ЧСС и параметры BPC временного и спектрального доменов. Общую BPC оценивали по стандартному отклонению RR-интервалов (SDRR, мс) и общей мощности спектра (TP, мс<sup>2</sup>). Вклад парасимпатического отдела нервной системы оценивали по квадратному корню из среднего квадрата разностей величин длительности смежных RR-интервалов синусного происхождения (RMSSD, мс), проценту RR-интервалов синусного происхождения, отличающихся от предыдущего более чем на 3 мс (pNN3), а также мощности высокочастотного компонента спектра (HF, мс<sup>2</sup>). Вклад симпатического отдела нервной системы в общую BPC оценивали по стандартному отклонению средних значений RR-интервалов, вычисленных по 1 минутным сегментам записи (SDARR, мс), а также мощности низкочастотного компонента спектра (LF, мс<sup>2</sup>).

Микрогравитацию моделировали разгрузкой задних конечностей (hindlimb unloading), обеспечивая животным возможность свободного перемещения по клетке и доступ к еде и питью.

В результате проведенных наблюдений выявлено, что в норме, до моделирования микрогравитации животные реагировали на ХП увеличением ЧСС на 20%. Однако, исследования параметров BPC выявило индивидуальные различия в реакциях животных, что указывает на их разные адаптационные возможности к ХП. Одни животные реагировали увеличением чувствительности параметров работы сердца к ХП, а другие реагировали иначе – изменением структуры BPC в ответ на нагрузку. Эти различия могут иметь значение для разработки персонализированного подхода в медицине и отбора кандидатов в космонавты. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейших исследований.

1. Kamkin A.G., Mitrokhin V.M., Kamkina O.V. et al. Dokl Biochem Biophys. 2023, 512 (1), pp.251-255.





## ДВУНАПРАВЛЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ НОВОРОЖДЕННЫХ И МОЛОДЫХ МЫШЕЙ, ОПОСРЕДОВАННАЯ ГАМК РЕЦЕПТОРАМИ

Е.С. Невский<sup>1</sup>, А.И. Маломуж<sup>1</sup>, К.А. Петров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ "Казанский научный центр РАН", Казань, Россия

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС. Однако, к настоящему моменту накоплены убедительные данные, указывающие на сигнальную роль ГАМК в нервно-мышечном синапсе (НМС), где функцию нейромедиатора выполняет ацетилхолин (АХ). Так, на препаратах скелетных мышц грызунов было продемонстрировано, что в области синаптического контакта присутствуют ключевые белки ГАМКергической сигнализации, включая метаботропные ГАМК<sub>B</sub> рецепторы. Активация последних в НМС половозрелых животных приводит к снижению количества квантов АХ, выделившихся в ответ на электрическую стимуляцию двигательного нерва.

В процессе индивидуального развития организма ГАМКергическая сигнализация нередко претерпевает значительные изменения, вплоть до того, что оказывает противоположный физиологический эффект. Настоящее исследование посвящено оценке изменений ГАМКергического механизма регуляции нейросекреции АХ в нервно-мышечном синапсе на ранних этапах онтогенеза.

Эксперименты проводили на нервно-мышечном препарате *m. Levator Auris Longus* новорожденных (P2) и молодых (P14) мышей. Для анализа влияния ГАМК<sub>B</sub> - опосредованной сигнализации на процессы выделения АХ использовали стандартные электрофизиологические методы регистрации потенциалов концевой пластинки, а также флуоресцентный метод оценки везикулярного цикла с помощью липофильного красителя FM1-43.

Было установлено, что у новорожденных мышей блокатор ГАМК<sub>B</sub> рецепторов CGP 55845 значительно увеличивал уровень высвобождения АХ (на 33%), тогда как агонист ГАМК<sub>B</sub> рецепторов баклофен снижал высвобождение АХ (на 51%). У мышей в возрасте P14 блокатор ГАМК рецепторов, наоборот, снижал высвобождение АХ (на 30%), а применение агониста значительно увеличивало высвобождение АХ (на 29%).

Разнонаправленный эффект CGP 55845 на процесс вызванного квантового выделения АХ в синапсах животных исследуемых возрастных групп был подтвержден и в экспериментах с использованием флуоресцентного зонда. Фармакологический анализ механизма потенцирования выделения АХ у мышей P14 показал вовлечение кальциевых каналов N-типа, а также калиевых ионных каналов малой проводимости, активируемых кальцием.

Таким образом, нами получены данные, доказывающие: (i) наличие эндогенной ГАМКергической регуляции в НМС организмов с самого раннего этапа развития в

постнатальном онтогенезе; (ii) в зависимости от этапа развития НМС ГАМК способна не только угнетать, но и облегчать процесс выделения АХ из двигательного нервного окончания и в обоих случаях процесс инициируется активацией ГАМК<sub>B</sub> рецепторов. Физиологическое значение такой двунаправленной регуляции, наблюдаемой в процессе раннего онтогенеза, обсуждается.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант № 24-15-00249*

## **КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РОЛИ СЕРОТОНИНА, ЕГО МЕТАБОЛИТА, РЕЦЕПТОРОВ И ПЕРЕНОСЧИКА В РАЗВИТИИ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**

**Р.Р. Нигматуллина, Д. И. Садыкова, К. Р. Салахова**

*Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия*

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в течение первых десятилетий жизни чаще всего протекает бессимптомно. Однако, несмотря на отсутствие жалоб, эти пациенты подвергаются пожизненной экспозиции экстремально высокими концентрациями липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и отнесены к категории высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска. Цель - определение клиничко-диагностического значения концентрации серотонина, его метаболита и мембранного переносчика в крови как маркера ремоделирования сосудов при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии с экспериментальным обоснованием новых механизмов атеросклероза. Выполнено кросс-секционное исследование с участием 116 детей в возрасте от 5 до 17 лет. Экспериментальная часть исследования проводилась на 48 гетерозиготных мышах линии C57BL/6JGpt-Ldlrem1Cd82/Gpt (Ldlr +/-) (экспериментальная группа) и 36 мышах линии C57BL/6 соответствующего возраста и пола (группа контроля). Для получения экспериментальной группы гетерозиготных мышей линии C57BL/6JGpt-Ldlrem1Cd82/Gpt (Ldlr +/-) гомозиготные мыши линии C57BL/6JGpt-Ldlrem1Cd82/Gpt (Ldlr -/-) (GemPharmatech Co., Ltd., Китай) были скрещены с мышами линии C57BL/6. Концентрации серотонина (5- HT) в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови определялись методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией. Для определения мембранного переносчика серотонина (SERT) использовали сэндвич-метод иммуноферментного анализа ELISA. Мышам был проведен следующий объем исследований: общий анализ крови, определение уровня общего холестерина, определение концентрации 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови и тромбоцитах, исследование концентрации SERT в тромбоцитах, определение уровня экспрессии мРНК 5-НТ2А и 5-НТ2В рецепторов, SERT в аорте, исследование влияния 5-НТ на показатели инотропной функции миокарда левого желудочка, морфологическое исследование гистологических срезов сердца и аорты, изучена экспрессия моноклональных антител против 5-НТ, SERT, 5-НТ2А и 5-НТ2В рецепторов в миокарде и аорте. Установлено, что у детей гетерозиготная форма СГХС характеризуется активацией серотонинергической системы с увеличением



концентрации 5-HT в плазме крови и тромбоцитах, 5-ГИУК в плазме крови, SERT в тромбоцитах. Гетерозиготная форма СГХС у детей сопровождается развитием сосудистого ремоделирования, характеризующегося утолщением толщины комплекса «интима – медиа» общей сонной артерии, увеличением артериальной ригидности сосудов, что сопряжено с увеличением показателей серотонинергической системы. У неполовозрелых гетерозиготных мышей с дефицитом рецептора липопротеина низкой плотности в аорте и миокарде левого желудочка формируются атеросклеротические бляшки, развитие которых сопровождается изменениями в работе серотонинергической системы. Серотонин, 5-ГИУК, 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2B</sub> рецепторы и SERT участвуют в механизме развития и прогрессирования сосудистого ремоделирования при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, что подтверждено на экспериментальной модели мышей.

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАТОРА Y<sub>5</sub> -РЕЦЕПТОРОВ НА ЧАСТОТУ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА КРЫС В ОНТОГЕНЕЗЕ

Т.И. Николаев<sup>1</sup>, Т.А. Аникина<sup>1</sup>, Н.Г. Искаков<sup>2,1</sup>, А.А. Зверев<sup>2</sup>, Т.Л. Зефирова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

Введение. Нейропептид Y (NPY), пептид из 36 аминокислот, является нейротрансмиттером и нейромодулятором не только во многих нейронах центральной нервной системы (ЦНС), но и в различных отделах автономной нервной системы, включая симпатическую, парасимпатическую и метасимпатическую. Исследования последних нескольких десятилетий показали, что NPY вызывает большой интерес у исследователей из-за его роли в различных физиологических и патологических процессах, включая сердечно-сосудистые заболевания. NPY играет важную роль в регуляции сердечной деятельности как в норме, так и при различных патологических состояниях. Его влияние на сердечно-сосудистую систему делает его потенциальным маркером симпатической активности и клинического риска, а также объектом для разработки новых терапевтических подходов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Он оказывает своё многофункциональное биологическое действие через так называемые Y-рецепторы (YR). В настоящее время выделяют шесть классов рецепторов NPY, а Y<sub>1R</sub>, Y<sub>2R</sub> и Y<sub>5R</sub> локализованы на мембране атипических и рабочих кардиомиоцитах NPY играет важную роль и в патофизиологии ряда сердечно-сосудистых заболеваний. У людей и животных повышение уровня NPY в плазме наблюдалось при нескольких стрессовых состояниях, включая физические нагрузки, гипоксию, воздействие холода, повреждение тканей и ишемию. Литературные данные указывают на возможное терапевтическое использование препаратов, содержащих NPY в новых методах лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель: изучить влияние блокатора Y5-рецепторов NPY на собственный ритм правого предсердия с сохраненным синусным узлом у 7, 21 и 100-суточных животных.

Методы: исследование проведено на 7, 21 и 100-суточных лабораторных животных (n=22). Готовили препарат предсердного миокарда с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью. Регистрировали частоту спонтанной активности сокращения миокарда правого предсердия. Обработку кривой изометрического сокращения проводили на установке "PowerLab" ("ADInstruments") и в программе «Chart 8.0». Проводили проверку выборки на нормальное распределение. Статистическая обработка проводилась с помощью парного t критерия Стьюдента. Для эксперимента использовали селективный блокатор Y5 рецепторов CGP 71683 в концентрации 10-6М у 7,21 и у 100-суточных животных.

Результаты исследований: аппликация антагониста Y5-рецепторов приводила к снижению частоты спонтанной активности у 7 суточных крысят на 22,9% ( $p<0,01$ ) (n=6), у 21 суточных в концентрации 10-6М к снижению 33,9% ( $p<0,01$ ) (n=8). Также воздействие препарата CGP71683 в концентрации 10-6М у 100-суточных крыс приводило к уменьшению собственного ритма на 35,8% ( $p<0,01$ ) (n=8).

Заключение: Антагонист NPY5-рецепторов в большей степени снижает собственный ритм предсердного миокарда у 21 и 100-суточных животных.

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПРИЯТИЯ ОБРАЗНОЙ РЕЧИ У ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ШИЗОТИПИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА ЛИЧНОСТИ

Н.С. Нужина, Е.А. Исаев, П.А. Продиус, И.В. Мухина

*Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия*

Актуальность разработки новых диагностических подходов к определению патологии личности продиктована недостатком объективных методов диагностики в психиатрической практике. Полезным инструментом для получения объективных данных является метод регистрации вызванных потенциалов (ВП) мозга. Известно, что компоненты ВП N400 и P600, отражающие этапы обработки речевой информации, демонстрируют изменения у лиц с расстройствами шизофренического спектра [1,2].

Цель исследования: выявить нейрофизиологические особенности восприятия речи с прямым и переносным значением у лиц с высоким риском развития шизотипического расстройства личности.

Материалы и методы. Участники были разделены на группы с помощью опросника SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire). Общий балл опросника, равный 41, является пороговым для установления риска развития шизотипического расстройства [3]. В группу контроля вошли участники с баллами опросника SPQ менее 41 (n=16), в группу высокого риска – с баллами 41 и выше (n=16). ВП регистрировали в ответ на словосочетания, имеющие прямое значение, переносное



значение (идиомы) и не связанные по смыслу пары слов. Участники классифицировали словосочетания по наличию или отсутствию смыслового значения.

Проводили анализ усреднённых по группам амплитуд компонентов N400 и P600. Статистическую обработку осуществляли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты. В группе контроля в теменном отведении (Pz) амплитуда N400 была выше для бессмысленных пар слов по сравнению со словосочетаниями с прямым и переносным значением ( $p = 0,041$  и  $p < 0,001$  соответственно), в то время как в группе высокого риска не было статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) между условиями. В группе контроля в отведении Pz амплитуда P600 статистически значимо не различалась между типами стимулов ( $p > 0,05$ ), при этом в группе высокого риска шизотипического расстройства было выявлено статистически значимое снижение амплитуды во время обработки идиом по сравнению со словосочетаниями с прямым значением и бессмысленными парами слов ( $p = 0,007$  и  $p = 0,022$  соответственно). Также было выявлено статистически значимое ( $p = 0,033$ ) снижение амплитуды P600 во время восприятия идиом в группе высокого риска в отличие от группы контроля.

Таким образом, у лиц с высоким риском развития шизотипического расстройства на этапе формирования компонента N400 не происходит облегчения обработки мозгом словосочетаний, имеющих как прямой, так и переносный смысл, а на последующем этапе реанализа поступившей информации (компонент P600) наблюдается ухудшение обработки фраз с переносным значением. Выявленный паттерн изменений может претендовать на роль нейрофизиологического маркера риска развития патологии шизофренического спектра.

1. Del Goleto S, Kostova M, Blanchet A. *Int J Psychophysiol.* 2016, 105, pp.17-25.
2. Mohammad O.M., DeLisi L.E. *Curr Opin Psychiatry.* 2013, 26(2), pp. 96-207.
3. Raine A. *Schizophr Bull.* 1991, 17(4), pp. 555-564.

## СИНЕРГИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОПОРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ ПРИ ПОГРУЖЕНИИ В ВИРТУАЛЬНУЮ СРЕДУ

Д.А. Онищенко<sup>1</sup>, Г. Искаревский<sup>1</sup>, Н. Суханов<sup>1</sup>, А. Шульман<sup>2</sup>, М. Балтин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно технологический Университет Сириус, Федеральная территория Сириус, Россия

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Постуральная стабилизация человека опирается на интеграцию сенсорной информации из вестибулярной, проприоцептивной и зрительной систем с последующей координацией множества мышечных групп. Однако механизмы, посредством которых центральная нервная система организует моторные команды при комплексных и конфликтных сенсорных входах, остаются недостаточно изучены. Теория мышечных синергий предполагает, что координация достигается через модулярную организацию нейромоторного контроля, где ограниченный набор

синергистических модулей активируется в определённых временных и амплитудных профилях. В настоящей работе мы изучили мышечные синергии нижних конечностей у десяти здоровых участников, которые стояли на мягкой поверхности (депривация проприоцепции) и одновременно подвергались воздействию визуальной иллюзии движения (виртуальные американские горки, демонстрируемые в иммерсивном VR-шлеме). Электромиографические сигналы регистрировались с восьми каналов, охватывающих мышцы нижних конечностей. Методом неотрицательной матричной факторизации (NNMF) мы декомпозировали исходную матрицу электромиографических сигналов размерностью «канал × временной отсчёт» на две низкоранговые матрицы: матрицу пространственных весов синергий ( $W$ , размер  $8 \times n$  синергий) и матрицу временных активационных коэффициентов ( $H$ , размер  $n$  синергий  $\times$  время). Оптимальное количество синергий было определено путём минимизации функции стоимости (функция ошибки реконструкции) и анализа кривой объяснённой дисперсии как функции числа компонентов. Результаты показали, что семь основных синергий объясняют более 90% общей дисперсии активационных паттернов, что свидетельствует об экономной кодировке моторного управления. Каждая синергия характеризуется специфичным паттерном пространственных весов, указывающим на функциональную мышечную группировку, и уникальным профилем временной активации, модулирующимся в соответствии с требованиями поструральной задачи. Анализ пространственной структуры синергий продемонстрировал индивидуально-специфичные вклады отдельных мышц, однако функциональная организация синергий сохранялась консистентной в межиндивидуальном сравнении. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что мышечные синергии туловища представляют консервативные нейромоторные модули, адаптирующиеся к динамическим требованиям среды через модуляцию амплитудных характеристик.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 25-15-20048*

## **ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ Iba-1 ИММУНОПОЗИТИВНЫХ КЛЕТОК МИОКАРДА**

**В.С. Павлова, В.А. Разенкова, Д.Э. Коржевский**

*Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия*

Цитоплазматический кальций-связывающий белок Iba-1 считается высокоселективным маркером микроглиальных клеток. Современные исследования доказывают, что данный белок обнаруживается и в других клетках моноцитарно-макрофагального ряда, таких как: макрофаги, клетки Купфера, клетки Лангерганса и др. Известно, что в сердце присутствуют резидентные макрофаги, которые отвечают за поддержание гомеостаза в норме. При развитии патологических процессов происходит дополнительная инфильтрация стенки сердца рекрутируемыми макрофагами, предшественниками которых являются моноциты. Маркер Iba-1 активно используется в современных исследованиях для иммуногистохимического



выявления макрофагов в различных органах, в том числе сердце. Однако помимо макрофагов к клеткам моноцитарно-макрофагального ряда миокарда также можно отнести дендритные клетки. Таким образом, целью данного исследования является изучение морфологических особенностей Iba-1 иммунопозитивных клеток миокарда с использованием конфокальной лазерной микроскопии. Методы исследования: при изучении гистологических препаратов сердца крысы и человека использовали моноклональные антитела к Iba-1. В качестве вторичных реагентов применяли биотинилированные антитела против иммуноглобулинов кролика из набора Cell & Tissue Staining Kit. После срезы обрабатывали стрептавидином, конъюгированным с флуорохромом Rhodamine Red™-X. Подкраску ядер осуществляли с помощью флуоресцентного ядерного красителя SYTOX Green. Полученные микропрепараты анализировали и фотографировали на конфокальном лазерном микроскопе LSM 800. Результаты: в результате постановки иммуногистохимической реакции Iba-1 иммунопозитивные клетки проявляют красную флуоресценцию, которая характеризуется высокой интенсивностью. Белок распределяется по всей цитоплазме Iba-1+ клеток, что позволяет определить их форму. В зонах скопления Iba-1+ клеток с помощью подкраски ядерным красителем SYTOX Green можно определить их количество. В соединительнотканых прослойках миокарда локализуются Iba-1+ клетки веретеновидной и вытянутой формы. Иногда от тел таких клеток отходят тонкие отростки, в которых белок Iba-1 также распределяется равномерно. Морфология данных популяций соответствует макрофагам сердца. Также в соединительнотканых прослойках миокарда обнаруживаются отростчатые клетки, для которых характерно наличие длинных отростков. Исходя из разницы в морфологии клеток, можно предположить, что клетки с длинными отростками могут относиться к другой клеточной популяции, так как белок Iba-1 считается не только маркером макрофагов, но всех клеток, относящихся к моноцитарно-макрофагальному ряду. Заключение: таким образом, в рамках данного исследования с применением конфокальной лазерной микроскопии были выявлены морфологические особенности Iba-1+ клеток. Разнообразие форм и размеров клеток позволяют рассуждать о разных фенотипах Iba-1+ клеток, а, следовательно, и их функциональном значении в норме и в развитии патологических процессов.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский Научный Фонд", грант 24-15-00032*



## БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ И МОЗГЕ КРЫС, ВЫЗВАННЫЕ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ

О.И. Пятявина<sup>1</sup>, С.Д. Кабиольская<sup>1</sup>, Е.Б. Терешкина<sup>2</sup>,  
Т.А. Прохорова<sup>2</sup>, О.К. Савушкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Нормобарическая гипоксия (НГ) характеризуется снижением поступления кислорода в организм при нормальном атмосферном давлении и может приводить к необратимым повреждениям ЦНС. Одна из причин возникновения повреждений клеток в результате данного воздействия – это окислительный стресс [1]. Недостаточная оксигенация также может приводить к нарушению метаболизма глутамата в мозговой ткани [2]. В данной работе оценивали биохимические изменения, вызванные периодической НГ (ПНГ), в крови и гиппокампе у крыс разного возраста.

Работу проводили на самцах крыс Wistar в возрасте 2 («молодые») и 4 («взрослые») месяцев. Животных разделяли на 3 группы: «1-дневная гипоксия», «5-дневная гипоксия» и «контроль». Крыс из опытных групп подвергали НГ (8% O<sub>2</sub>, 2 ч.) в термостатированной камере, в это время животные из контрольной группы находились в аналогичных условиях при нормоксии. Далее получали образцы гиппокампа и плазмы крови у крыс из группы «1-дневная гипоксия» – сразу после первого сеанса НГ, из группы «5-дневная гипоксия» – сразу после 5-го сеанса, также забор биоматериалов проводили у крыс из группы «контроль». Затем проводили оценку активностей ферментов глутатионовой системы в крови и гиппокампе, а также глутаминсинтетазы и глутаматдегидрогеназы в гиппокампе. Активность ферментов глутатионовой системы в крови менялась в зависимости от возраста животных: активность глутатионпероксидазы (ГП) была выше у взрослых крыс, чем у молодых, а активности глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГСТ) – напротив, выше у молодых. Однократная НГ (ОНГ) увеличила активность ГП и ГСТ, а ПНГ – снизила до уровня контроля в группе молодых крыс; ГР менялась аналогичным образом у взрослых крыс. Данные возрастные различия можно объяснить тем, что у взрослых крыс активность ГП повышена, и фермент успешно нейтрализует молекулы перекиси, но при воздействии НГ необходимо оперативно пополнить пул восстановленного глутатиона, в связи с чем и происходит рост активности ГР. В гиппокампе активность ГСТ снижалась после ОНГ у молодых крыс. Также в гиппокампе молодых крыс активность глутаминсинтетазы повышалась после ПНГ.

Таким образом, мы наблюдаем возрастные отличия в изменении активностей ферментов метаболизма глутатиона и глутамата после НГ. В целом активность ферментов глутатионовой системы в крови и гиппокампе менялась после ОНГ и возвращалась к уровню контроля после ПНГ, в то время как активность глутаминсинтетазы возрастала после ПНГ.

1. Coimbra-Costa D. et al. Redox Biol. 2017, 12, pp. 216-225.

2. Jayakumar A., Norenberg M. Adv Neurobiol. 2016, 13, pp. 327-350.



## ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ ДВОЙНОЙ ПОРЦИИ КОФЕ НА ВНИМАНИЕ И КРАТКОВРЕМЕННУЮ ПАМЯТЬ НА ОБРАЗЫ И ЧИСЛА

В.В. Перешивкина, А.С. Лифанова

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Известно, что кофеин, содержащийся в кофе, оказывает стимулирующее влияние на внимание, бдительность и кратковременную память, особенно при состоянии усталости. Целью исследования была оценка влияния однократного употребления двойной порции кофе на когнитивные функции, такие как кратковременная память и внимание.

В исследовании приняли участие 9 человек (3 юношей и 6 девушек), в возрасте от 21 до 23 лет. Среди испытуемых 33.3% редко пьют кофе (менее трех раз в неделю), 66.7% - ежедневно. Перед экспериментом испытуемые отказались от потребления кофе и курения не менее, чем на 8 часов. В качестве напитка использовался двойной эспрессо фирмы «Piazza del Caffè Espresso» (18 г на 200 мл жидкости, что соответствует приблизительно 350 мг кофеина). Для оценки когнитивных функций использовали таблицы Шульте-Платонова (устойчивость и переключение внимания), тесты «память на числа» и «память на образы» (для оценки кратковременной зрительной памяти). Все тесты проводились до употребления и через 15 и 60 минут после употребления кофе. Также была протестирована группа из 5 человек в идентичном порядке прошедших те же тесты, но без использования кофе.

При прохождении теста «Таблицы Шульте-Платонова» учитывалось время прохождения теста, которое в контроле составило  $213 \pm 9$  с, после употребления кофе наблюдалось достоверное уменьшение времени (до  $171 \pm 19$  с и  $161 \pm 10$  с на 15 и 60 минутах, соответственно,  $p < 0.05$ ). Для контрольной группы испытуемых наблюдалась тенденция к уменьшению времени прохождения теста, однако изменения не были статистически значимы. В ходе исследования кратковременной памяти методикой «Память на числа» достоверных изменений после употребления двойной порции кофе не наблюдалось, количество верно воспроизведенных чисел составило  $6 \pm 1$ ,  $7 \pm 0.7$  и  $7 \pm 0.5$  в контроле и после употребления кофе через 15 и 60 минут, соответственно ( $p > 0.05$ ). В методике «Память на образы» количество запомненных образов в контрольных условиях составило  $12 \pm 1$ , после употребления кофе наблюдалось достоверное улучшение результатов:  $13 \pm 0.9$  ( $p < 0.05$ ),  $14 \pm 0.5$  ( $p < 0.05$ ) образов через 15 и 60 минут соответственно. Тогда как в контрольной группе не наблюдалось достоверных изменений при повторном прохождении ни в тесте «Память на числа», ни в «Память на образы».

Таким образом, было выявлено повышение сосредоточенности, устойчивости внимания, а также улучшение кратковременной образной памяти после употребления двойной порции кофе. Наблюдаемое изменения согласуется с известным механизмом действия кофеина, связанным с антагонизмом к аденозиновым рецепторам. Согласно литературным данным, доза кофеина,

эквивалентная содержащейся в двойном эспрессо, может блокировать до 50%  $A_1$ -рецепторов, что могло привести к повышению нейрональной активности в соответствующих отделах коры головного мозга и к улучшению когнитивных функций. Однако, эти изменения не затронули кратковременную память на числа, что может быть обусловлено большей сложностью данного теста.

## **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

**Перминова С.Г.**

*Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия*

Биологическая обратная связь (БОС) – процесс получения большей осведомленности о физиологических функциях систем организма, в результате чего человек имеет возможность изменять показатели по своему усмотрению. Метод биологической обратной связи (БОС-тренинг) как способ обучения человека навыкам самоконтроля и регуляции психофизиологических параметров может влиять на состояние тревоги, улучшать внимание, повышать стрессоустойчивость. Принцип БОС основан на непосредственном взаимодействии человека с чувствительным прибором, который информирует о состоянии его биологических функций в режиме реального времени. В основе этого метода модификации психофизиологического состояния человека лежит индивидуальный подход, то есть выделение индивидуального эталона оптимального психофизиологического состояния и на этой основе определение и текущая коррекция тактики его изменения.

Целью исследования явилось изучение влияния тренинга с биологической обратной связью по дыхательной аритмии сердца на тревожность у студентов. Для этого был оценен уровень тревожности у испытуемых до и после БОС-тренинга и эффективность диафрагмально-релаксационного типа дыхания (ДАС-БОС) в ситуациях, сопровождающихся тревогой. В исследовании приняли добровольное участие обучающиеся ВУЗа г. Казани. Первым этапом исследования было определение уровня тревожности по методике Ч. Д. Спилбергера с помощью аппаратно-программного комплекса «НС-Психотест». Было обнаружено, что после БОС-тренинга («ПБС-БОС», ООО «Биосвязь», 2017) происходило уменьшение ситуативной тревожности, личностная тревожность после тренинга не меняется. При оценке тревожности в зависимости от пола отмечалось более выраженное снижение ситуативной тревожности у девушек. По результатам анкетирования до проведения тренинга студенты имели жалобы на качество сна, плохое настроение, головные боли, спазмы и напряжение. После проведения сеансов ДАС-БОС жалобы на плохой сон уменьшились, плохое настроение и физические проявления тревоги были не выражены. Также испытуемые отмечали, что применения навыка релаксационного дыхания помогает им уснуть, успокоиться, контролировать состояние в стрессовых ситуациях, в частности при выступлении на публике, а также способствует



нормализации дыхания при одышке. Все испытуемые применяли диафрагмально-релаксационное дыхание в ситуациях, связанных с проявлением тревоги.

В целом можно отметить, что с каждым сеансом у испытуемых наблюдался прогресс, получалось все больше расслабиться и легче воспроизводить навык диафрагмально-релаксационного дыхания, а показатели ситуативной тревожности по шкале Ч. Д. Спилбергера снизились. Также считаем важным отметить улучшение самочувствия по субъективным оценкам испытуемых. Таким образом, биологическая обратная связь является эффективным инструментом в регуляции психофизиологических показателей.

## РЕГУЛЯЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ АЦЕТИЛХОЛИНА В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ: РОЛЬ ГАМК И УЧАСТИЕ ПЕРИСИНАПТИЧЕСКИХ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК

К.А. Петров<sup>1,2</sup>, Е.С. Невский<sup>1</sup>, О.А. Ленина<sup>2</sup>, Д.В. Самигуллин<sup>1</sup>, А.И. Маломуж<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук, Казань, Россия

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
ФИЦ "Казанский научный центр РАН", Казань, Россия

Нервно-мышечный синапс (НМС) представляет собой классический трехчастный синапс («tripartite synapse»), поскольку известно, что участие в передаче возбуждения принимают не только окончание двигательного нерва и концевая пластинка, но и перисинаптические Шванновские клетки (ПШК). Известно, что ПШК являются активным участником синаптической передачи и способны, секретируя глиотрансмиттеры, модулировать уровень секреции ацетилхолина из нервного окончания.

Некоторое время назад, нами был описан новый путь ауторегуляции секреции ацетилхолина в НМС, который включает в себя  $\alpha 7$  ацетилхолиновые рецепторы (АХР), расположенные на ПШК. Было показано, что в условиях ингибирования холинэстераз, активация  $\alpha 7$  АХР на ПШК приводит к реверсии транспортера ГАМК, секреции ГАМК, активации ГАМК-Б рецепторов и снижению уровня секреции ацетилхолина из нервного окончания. Таким образом, в НМС ГАМК может выступать в качестве глиотрансмиттера.

Недавно нами было обнаружено, что данный регуляторный каскад, включающий  $\alpha 7$  АХР и ГАМК-Б рецепторы активен в НМС новорожденных (P2) мышей и без фармакологической блокады холинэстераз. Электрофизиологические эксперименты показали, что блокада как  $\alpha 7$  АХР, так и ГАМК-Б рецепторов увеличивает квантовый состав потенциалов концевой пластинки в НМС. Важно отметить, что на фоне заблокированных  $\alpha 7$  АХР, блокатор ГАМК-Б рецепторов уже не оказывает какого-либо эффекта на квантовый состав потенциалов концевой пластинки, подтверждая участие обоих типов рецепторов в одном регуляторном каскаде. Также было показано, что у новорожденных животных возраста P1 блокада

ГАМК-Б рецепторов увеличивает утомляемость диафрагмы мышцы, регистрируемую по скорости падения силы мышечных сокращений *ex vivo*. Таким образом, физиологическая роль данного пути ауторегуляции секреции ацетилхолина может заключаться в предотвращении развития утомления в НМС новорожденных.

Интересно отметить, что у молодых мышей в возрасте P14 активация ГАМК-Б рецепторов вызывает противоположный новорожденным животным эффект. При активации ГАМК-Б рецепторов наблюдается увеличение квантового состава потенциалов концевой пластинки. Возможная физиологическая роль данного эффекта обсуждается.

*Исследование проведено при поддержке: «Российский научный фонд», грант № 24-15-00249.*

## **СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОНЕВРИИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА КРЫСЫ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ СУСПЕНЗИИ МСК**

**Е.С. Петрова, Е.А. Колос**

*Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия*

Одной из важных проблем современной нейрофизиологии является поиск новых способов стимуляции регенерации поврежденных нервов с использованием генной и клеточной терапии. Цель настоящей работы состояла в изучении изменений, происходящих в эндоневрии нервного ствола седалищного нерва крысы после повреждения и применения клеточной терапии с использованием мезенхимных стволовых клеток (МСК). Седалищные нервы крыс линии Вистар-Киото повреждали путем наложения лигатуры в течение 40 с, части животных субперинеурально вводили МСК костного мозга. МСК костного мозга крыс Вистар-Киото, предоставленные Банком стволовых клеток ООО «Транс-Технологии» (СПб), были введены половине крыс субперинеурально в один из нервных стволов в объеме ( $5 \times 10^4$  в 5 мкл среды). В разные сроки после операции фрагменты нервного ствола в области повреждения и дистального сегмента нерва реципиента фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида. На продольных и поперечных срезах толщиной 5 мкм после депарафинирования проводили ИГХ-реакции. Основные результаты исследования касаются особенностей регенерации периферин-иммунопозитивных нервных волокон, реакции Iba-1-содержащих гематогенных и резидентных макрофагов, а также окрашенных гематоксилином нейтрофилов. 1. Проведенное морфометрическое исследование показало, что через 2 мес после операции средняя толщина нервных волокон у подопытных животных (лигатура и введение МСК) превосходит контроль (лигатура) более, чем в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). При этом показано увеличение числа аксонов наибольшего диаметра. 2. Установлено, что миграция гематогенных макрофагов в эндоневрий поврежденного нерва задерживается при использовании клеточной терапии. 3. Показано, что применение субперинеурального введения МСК приводит к снижению активации резидентных макрофагов в ранние сроки после операции (через 1 сут). 4. Под влиянием клеточной



терапии уменьшается количество мигрирующих в эндоневрий поврежденного нерва нейтрофилов (через 1 сут). Полученные данные свидетельствуют о том, что после введения МСК в поврежденном нерве сохраняется (не подвергается валлеровской дегенерации) больше нервных волокон. Предполагаемые молекулярные механизмы отмеченного факта: во-первых, МСК способны напрямую секретировать противовоспалительные цитокины и нейтрализаторы для провоспалительных молекул; во-вторых, экзогенные МСК, рассматриваемые как источник нейротрофических факторов, могут оказывать ретроградный нейропротекторный эффект по отношению к нейронам спинного мозга и спинномозгового ганглия и способствовать регенерации или сохранности их аксонов.

*Исследование проведено при поддержке: "Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания ФГБНУ ИЭМ. Шифр темы ГЗ: GFWG-2025-0003."*

## **ВЛИЯНИЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОГРАВИТАЦИИ НА УРОВЕНЬ ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНЦИИ БЕЛКОВ МАРКЕРОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОТОНЕЙРОНОВ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА СПИННОГО МОЗГА МЫШЕЙ**

**К.А. Петрова<sup>1</sup>, Д.М. Максимов<sup>2</sup>, Л.Ф. Нуруллин<sup>1,2</sup>, О.В. Тяпкина<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Пребывание человека и животных в условиях космического полета приводит к формированию гипогравитационного двигательного синдрома (ГДС). Для воспроизведения эффектов ГДС на Земле применяется модель антиортостатического вывешивания задних конечностей (АОВ) грызунов [1], но степень ее соответствия реальному космическому полету недостаточно изучена. Ранее проведенное иммуногистохимическое исследование показало изменение экспрессии ряда белков-маркеров в мотонейронах поясничного отдела спинного мозга мышей после 30-суточного космического полета на биоспутнике БИОН-М1 [2]. Целью настоящей работы является иммунофлуоресцентное исследование синаптических белков (синаптофизина, PSD95), белков теплового шока (Hsp25, Hsp70), трофического фактора роста сосудов VEGF и его рецептора Flt-1 в мотонейронах поясничного отдела спинного мозга мышей после 30 суток АОВ.

Эксперименты выполнены на мышцах самцах линии C57BL/6 (6–8 месяцев, масса 25,1±3,2 г) контрольной группы (n=5) и группы после 30 суток АОВ (n=5). Поперечные срезы поясничного отдела спинного мозга окрашивали с использованием первичных антител к исследуемым белкам. Для иммунной реакции с первичными антителами использовались вторичные антитела (IgG козьиные против кролика), конъюгированные с флуорохромом Alexa488. Изображения микропрепаратов получали на лазерном сканирующем конфокальном микроскопе Leica TCS SP5 (Германия) и анализировали в программе ImageJ 1.5 (NIH, США).

При окрашивании поперечных срезов антителами к синаптофизину уменьшается интенсивность флуоресценции в мотонейронах поясничного отдела спинного мозга животных после 30 суток АОВ до 65% ( $p < 0,05$ ). Использование антител к PSD95 показало схожий результат, средние значения интенсивности флуоресценции уменьшились с  $161,4 \pm 2,6$  о.е. ( $n=123$ ) в контроле до  $96,3 \pm 13,7$  о.е. ( $n=85$ ) в группе АОВ. При оценке уровня иммуноэкспрессии белков теплового шока Hsp25 и Hsp70 интенсивности флуоресценции увеличивалась до 179% ( $p < 0,05$ ) и 159% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Окрашивание антителами к белку VEGF показало отсутствие изменений в группе АОВ по сравнению с контролем, но использование антител к рецептору VEGF – Flt-1 привело к уменьшению флуоресценции до 67% после 30 суток АОВ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, выявленное уменьшение экспрессии синаптических белков в мотонейронах спинного мозга мышей после 30 суток АОВ согласуется с реакцией после реального космического полета. При этом эффекты космического полета и АОВ на экспрессию белков теплового шока носят противонаправленный характер. Уровень экспрессии VEGF не изменяется в обоих случаях, а его рецептора Flt-1 – уменьшается после АОВ в отличие от космического полета. Таким образом, некоторые реакции мотонейронов на реальный космический полет совпадают с реакциями, развивающимися в модельных экспериментах на Земле.

*Исследование проведено при поддержке: "Федеральный исследовательский центр Казанского научного центра РАН", грант Государственное задание*

1. Morey-Holton E.R., Globus R.K. J. Appl. Physiol. 2002, 92 (4), pp. 1367–1377.
2. Тяпкина О.В., Резвяков П.Н., Нуруллин Л.Ф., Петров К.А., Никольский Е.Е., Исламов Р.Р. Гены & Клетки. 2014, 9 (3), сс. 263–66.

## ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ КАК ОСНОВА МЕДИЦИНЫ XXI ВЕКА

**Ю.И. Поляков<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время роль искусственного интеллекта (ИИ) во всех сферах человеческой деятельности становится все более значительной, практически неоспоримой. Использование ИИ в медицине уже сегодня позволяет существенно усовершенствовать диагностику и лечение наиболее тяжелых заболеваний. Так, значительно уточняется и ускоряется интерпретация данных визуализирующих методов, в онкологии в 85% случаев уточняются схемы химиотерапии, участие ИИ-ассистентов в хирургических манипуляциях существенно снижают частоту осложнений, в кардиологической практике использование ИИ снижает вероятность





госпитализации, в области психиатрии точность раннего выявления посттравматического стрессового расстройства составляет 78-85%, анализ речи и поведения с помощью ИИ выявляет депрессию и суицидальные риски на 2–3 месяца раньше традиционных методов и т.д. ИИ позволяет значительно оптимизировать систему организации здравоохранения, так ИИ-алгоритмы прогнозируют загрузку больниц, сокращая время ожидания операций на 20%, автоматизация заполнения медицинских документов экономит врачам более 2х часов в день, при проведении когортных клинических испытаний набор когорт ускоряется на 70% и т.д. Однако, важно обратить внимание на необходимость сегодня формирования и соблюдения этических и юридических норм и правил, которые связаны с новыми вызовами эпохи ИИ. Так, принципиально уточнить рамки ответственности за результат в процессе в процессе диагностики и лечения, защитить права и приватность пациента, не дать возможность его стигматизировать, и т.д. Особо интересной и значимой представляется перспектива применения ИИ в исследованиях в области физиологических подходов в психологии и психиатрии, где более глубокое понимание соотношения субстрата психической активности (мозга как физического объекта) и его производной - сознания (как духовного начала) позволит более обоснованно и эффективно использовать современные подходы к коррекции и лечению расстройств психики. Использование ИИ позволит создать цифровые модели здорового и больного мозга, которые дадут возможность моделирования процессов диагностики и лечения с целью их дальнейшей оптимизации. Уже сейчас возникает вопрос об эффективном участии ИИ непосредственно в лечебном процессе, когда ИИ-ассистент сможет генерировать не только логическую составляющую терапии, но даже ее эмоциональный компонент, обеспечивая высокую комплаентность пациента к предлагаемой тактике лечения. Важно отметить и значительную роль ИИ в осмыслении и попытках решения основных теоретических вопросов, в частности, философии, антропологии, психологии, психиатрии, которые предполагают переопределение многих устоявшихся основополагающих понятий, таких как психическая деятельность, разум, сознание и многих других, придав им не только философско- психологическую трактовку, но и гораздо более строгое математическое основание для понимания их сути.

Сегодня ИИ — это реальность, без которой нельзя представить себе конструктивное развитие медицины и науки в целом.

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИКРОГЛИИ МИНОЦИКЛИНОМ КАК МЕХАНИЗМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ И СНИЖЕНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ У МОЛОДЫХ КРЫС

Т.Ю. Постникова, Г.П. Диеспиров, А.В. Грифлюк, А.В. Зайцев

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук,  
Санкт-Петербург, Россия*

Височная эпилепсия (ВЭ) – тяжелое неврологическое заболевание, сопровождающееся не только спонтанными судорогами, но и прогрессирующими когнитивными и эмоциональными нарушениями. Ключевую роль в патогенезе играют синаптическая дисфункция и хроническое нейровоспаление с активацией микроглии. Целью исследования была оценка нейропротекторного потенциала антибиотика миноциклина, обладающего противовоспалительными свойствами, в литий-пилокарпиновой модели ВЭ у молодых крыс. Эпилептический статус (ЭС) индуцировали самцам крыс Вистар на 21-й день жизни с помощью пилокарпина (30 мг/кг). Миноциклин вводили внутривентрикулярно в течение 7 дней по схеме: 100 мг/кг (первые 2 дня после ЭС), затем 50 мг/кг в последующие 5 дней. Животных разделили на 4 группы: контроль (Ctrl), контроль с миноциклином (Ctrl/Mino), группа с индуцированным ЭС (SE) и группа SE с лечением миноциклином (SE/Mino). Сразу после лечения проводили комплексный анализ: поведенческий тест «открытое поле», электрофизиологическую оценку долговременной потенциации (LTP) и NMDA-токов в поле CA1 гиппокампа, иммуногистохимию (микроглия - Iba1, астроциты - GFAP). После индукции ЭС у крыс отмечалась значительная (15-20%) потеря массы тела, динамика восстановления которой не зависела от лечения миноциклином. В тесте «открытое поле» у группы SE наблюдалась стойкая гиперактивность, не купировавшаяся лечением. Однако в группе SE/Mino достоверно снизилось время груминга – маркера тревожности, что указывает на анксиолитический эффект миноциклина. Электрофизиологические данные выявили угнетение LTP и базальной синаптической передачи в группе SE. Лечение миноциклином полностью восстановило эти показатели до контрольного уровня. Препарат также нормализовал амплитуду NMDA-рецепторных токов, ослабленных после ЭС, что свидетельствует о восстановлении ключевых механизмов синаптической пластичности. Гистологический анализ показал в группе SE активацию микроглии (увеличение площади сомы, укорочение отростков) и выраженный астроглиоз. Миноциклин не снижал количество клеток микроглии, но достоверно уменьшал соотношение площади сомы к длине отростков, переводя их в менее активированное состояние. Астроглиоз был частично, но значимо подавлен. Различий в плотности нейронов между группами выявлено не было, что, вероятно, связано с возрастными особенностями модели. Таким образом, миноциклин продемонстрировал многофакторное нейропротекторное действие: 1) восстановление NMDA-зависимой синаптической пластичности; 2) модуляция нейровоспаления через ремоделирование микроглии и подавление астроглиоза; 3) избирательный



анксиолитический эффект, не связанный с влиянием на двигательную гиперактивность. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения миноциклина для коррекции последствий эпилептогенеза.

*Исследование проведено при поддержке: "Минобрнауки России", грант № 075-15-2024-548*

## **УМЕРЕННАЯ НЕОНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ МОДИФИЦИРУЕТ РЕАКТИВНОСТЬ ГИПОТАЛАМО- ГИПОФИЗАРНО- НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ КРЫС И УЛУЧШАЕТ ОБУЧЕНИЕ И ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ПАМЯТЬ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ**

**С.С. Потапова, О.В. Ветровой, Е.И. Тюлькова**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук*

Перинатальная гипоксия — частое осложнение, способное приводить к длительным неврологическим и поведенческим нарушениям потомства. В то же время кратковременные умеренные гипоксические эпизоды в неонатальном периоде могут активировать защитные механизмы (гипоксическое прекондиционирование), перестраивая работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) - ключевого регулятора стресс-реакций. Цель исследования - оценить, вызывает ли умеренная неонатальная гипоксия долговременную перестройку регуляции ГГНС и поведения у взрослых крыс. На 8–10-е постнатальные сутки самцы крыс линии Вистар подвергались трём 2-часовым сеансам гипобарической гипоксии (10% O<sub>2</sub>; 360 мм рт. ст.); контрольные животные также помещались в барокамеру, однако гипоксическому воздействию не подвергались. В 3-месячном возрасте влияние НГ на активность глюкокортикоидной нейроэндокринной системы было оценено по содержанию глюкокортикоидных рецепторов, кортикостерона и HSD11B2 в структурах мозга; активности ГГНС (содержание кортиколиберина в гипоталамусе, АКТГ и ПОМК в гипофизе, АКТГ и кортикостерона в плазме крови), экспрессии генов стероидогенеза в надпочечниках (*mc2r*, *cyp11a1*, *hsd3b2*, *cyp21a1*, *cyp11b1*) и стресс-реактивности. Также были оценены акустический рефлекс вздрагивания, пространственная память в водном лабиринте Морриса, лабиринте Барнса, тесте распознавания нового объекта и депрессивно подобное поведение в тесте принудительного плавания. У НГ крыс содержание глюкокортикоидных рецепторов в структурах мозга не отличалось от контроля; концентрация кортикостерона была избирательно снижена в амигдале при отсутствии изменений в содержании HSD11B2. В гипоталамусе было снижено содержание кортиколиберина, в гипофизе и плазме крови - содержание АКТГ, при неизменной экспрессии *crh* и *proms*. Базальная концентрация кортикостерона в плазме и надпочечниках не изменялась, однако стресс-индуцированный выброс кортикостерона у НГ крыс был выше и продолжительней по сравнению с контрольными животными. В надпочечниках НГ крыс была снижена экспрессия гена *11β*-гидроксилазы (*cyp11b1*) при неизменном уровне других ключевых генов стероидогенеза. У НГ крыс выявлено увеличение латентного периода в ответ на акустический стимул и улучшение пространственного обучения и памяти в водном

лабиринте Морриса при отсутствии различий с контролем в лабиринте Барнса, тесте распознавания нового объекта и тесте принудительного плавания. Таким образом, перенесённая в неонатальном периоде умеренная гипоксия действует как прекондиционирование, формируя у взрослых крыс долговременный адаптивный фенотип с нормальным базальным гормональным фоном и усиленной мобилизацией стресс-гормонов при нагрузке, что сопровождается более устойчивым эмоциональным состоянием и улучшением когнитивных функций.

*Исследование выполнено при поддержке государственного финансирования, выделенного Институтом физиологии им. И. П. Павлова РАН", грант № 1023032400236-8-3.1.4*

## **РОЛЬ ASM/ЦЕРАМИДНОГО КАСКАДА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В АКТИВАЦИИ RAGE-ЗАВИСИМОГО СИГНАЛЛИНГА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЫ**

**В.А. Протопопов, А.В. Секунов, И.Г. Брындина**

*ФГБОУ ВО Ижевский государственный медицинский университет, Ижевск, Россия*

Длительное снижение нагрузки на постуральные мышцы вызывает комплексную перестройку их структуры и функции. Одним из следствий разгрузки является переход миозинового фенотипа к более «быстрому» профилю, что связано с изменением регуляции экспрессии основных изоформ тяжёлых цепей миозина (ТЦМ). Ранее нами показано, что усиление образования церамида в результате активации сфингомиелиназного гидролиза является одним из механизмов, способствующих развитию мышечной атрофии и перестройки миозинового фенотипа постуральной мышцы при ее функциональной разгрузке. Установлено также, что разгрузка сопровождается ростом продукции активных форм кислорода (АФК), причем механизмы их образования тесно ассоциированы с кислой сфингомиелиназой (ASM) и церамидом. С другой стороны, известно, что индукторами окислительного стресса могут быть сигнальные пути, связанные с конечными продуктами гликирования (advanced glycation end products, AGE), которые реализуются посредством активации рецепторов AGE (RAGE). До настоящего времени взаимосвязь между ASM-церамидным каскадом, оксидативным стрессом и путём AGE / RAGE в контексте функциональной разгрузки скелетной мышцы практически не изучена.

Целью нашей работы было исследование роли ASM / церамида и окислительного стресса в активации RAGE-зависимого сигналлинга в постуральной мышце (*m. soleus*) в условиях непродолжительной функциональной разгрузки. Работа выполнена на крысах самцах с использованием модели антиортостатического вывешивания (АОВ) по Ильину-Новикову в модификации Morey-Holton, в течение 7 суток. В мышцах анализировали уровни ASM, церамида, АФК, NOX2, AGE, RAGE, MyoD1, экспрессию медленной и быстрых изоформ ТЦМ с использованием флуоресцентной микроскопии и вестерн-блоттинга. Для подавления сигнальных



путей, ассоциированных с активацией ASM, в части экспериментов применяли функциональный ингибитор из группы FIASMA амитриптилин.

Показано, что после периода разгрузки у крыс наблюдалось уменьшение мышечной массы и диаметра волокон. При этом имели место как активация сфингомиелиназного гидролиза, так и усиление образования АФК, а также увеличение экспрессии RAGE. Одновременно наблюдался характерный для разгрузки сдвиг ТЦМ в сторону быстрых изоформ. Амитриптилин снижал активность ASM, уменьшал церамидный сигнал и степень окислительного стресса, ослаблял активацию RAGE и препятствовал накоплению MyoD1 в ядрах, что могло частично ограничивать переключение фенотипа ТЦМ, а также уменьшал степень атрофии мышц. Отдельная серия была проведена *ex vivo* для проверки возможности прямого воздействия AGE на миогенный фактор MyoD1. Для этого интактные мышцы инкубировали с AGE-BSA, после чего анализировали флуоресценцию MyoD1 в миоцитах на срезах *m. soleus*. В условиях *ex vivo* воздействие экзогенных AGE приводило к быстрому увеличению ядерного MyoD1, подтверждая способность AGE/RAGE-пути регулировать ключевые факторы миогенеза.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что активация ASM и последующее образование церамида активируют сигналинг, реализуемый через RAGE и MyoD1. Ингибирование ASM амитриптилином частично предотвращает эффекты, вызванные функциональной разгрузкой постуральной мышцы.

## **ИНДИВИДУАЛЬНО ПОДОБРАННЫЙ РЕЖИМ БЕГА НА ОСНОВЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА УМЕНЬШАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ЭРОЗИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННЫХ ИНДОМЕТАЦИНОМ, И СПОСОБСТВУЕТ ИХ ЗАЖИВЛЕНИЮ У КРЫС**

**Ю.М. Пунин<sup>1</sup>, О.П. Комкова<sup>1</sup>, А.С. Красичков<sup>2</sup>, Н.И. Ярушкина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ"  
им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия

Физическая активность применяется недостаточно широко для профилактики и немедикаментозного лечения заболеваний из-за необходимости точного контроля уровня нагрузки и ограничений существующих методов оценки интенсивности. Так, принудительный бег в тредбане, в зависимости от интенсивности, может как уменьшать, так и усугублять повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающие у крыс в ответ на ulcerогенное воздействие [1]. Одним из «маркеров» оценки интенсивности физической нагрузки для использования ее в эффективном и безопасном режиме может быть изменение поверхностной температуры тела.

Цель исследования состояла в изучении влияния бега в тредбане на формирование и заживление эрозий слизистой оболочки желудка (СОЖ) у крыс, вызванных индометацином (ИМ), и сравнении эффективности двух режимов бега:

«стандартного» - с фиксированной продолжительностью и «индивидуального» - с продолжительностью, подобранной для каждой крысы на основе мониторинга поверхностной температуры.

Эксперименты проводили на крысах линии Спрейг-Дули массой около 300 г, предварительно голодавших 24 ч. ИМ (35 мг/кг, подкожно) вводили 3 группам крыс: крысам, бегавшим в тредбане в стандартном или индивидуальном режиме, и крысам, находившимся в тредбане в покое 30 мин (контроль). Ранее показано, что через 4 ч после введения ИМ происходит образование геморрагических эрозий СОЖ, которые постепенно заживают в течение 48 ч. [2] Для изучения влияния бега на формирование эрозий, ИМ вводили через 1 ч после завершения бега, площадь эрозий оценивали через 4 ч после инъекции. Для изучения влияния бега на заживление эрозий, ИМ вводили за 4 ч до начала бега, площадь эрозий оценивали через 24 ч после инъекции. Регистрация температуры осуществлялась датчиками, закрепленными на лапе (стопе) и хвосте. Бег в стандартном режиме осуществлялся при скорости дорожки 13 см/с, в течение 30 минут (включая 5-ти минутную адаптацию при скорости 6 см/с). Бег в индивидуальном режиме осуществлялся с той же скоростью, но его продолжительность определялась отдельно для каждой крысы на основании изменения температуры хвоста и лапы и варьировала от 14 до 35 мин.

Площадь ИМ-вызванных эрозий у крыс, бегавших с индивидуально подобранной продолжительностью, была меньше по сравнению с контролем, как через 4 ч, так и через 24 ч. Площадь ИМ-вызванных эрозий у крыс, бегавших с фиксированной продолжительностью бега, не отличалась от таковой у контрольных животных.

Таким образом, однократный принудительный бег в тредбане с индивидуально подобранной продолжительностью может уменьшать образование ИМ-вызванных эрозий в желудке и способствовать их заживлению.

1. Yarushkina N.I., Komkova O.P., Filaretova L.P. J Physiol Pharmacol. 2020, 71(6), pp. 803-815.
2. Filaretova LP, Bagaeva TR, Morozova OY, Zelena D. J Physiol Pharmacol. 2011, 62(6), pp. 619-625.



## **«ПРИНУДИТЕЛЬНЫЙ» БЕГ В ТРЕДБАНЕ УМЕНЬШАЕТ СОМАТИЧЕСКУЮ БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС**

**П.В. Пунина, О.П. Комкова, Н.И. Ярушкина**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Хроническая боль, возникающая в условиях патологии, оказывает негативное влияние на организм и нуждается в лечении. Фармакологические методы лечения хронической боли не всегда эффективны и имеют побочные эффекты, что стимулирует поиск других немедикаментозных подходов. Одним из таких подходов может быть физическая активность. Физические упражнения, как естественный стрессор, индуцируют развитие стрессорной реакции, проявлением которой является анальгезия [1, 2]. Цель исследования состояла в изучении влияния «принудительного» бега в тредбане на соматическую болевую чувствительность у крыс. Эксперименты проводили на крысах самцах линии Спрейг-Дуули.

«Принудительный» бег осуществляли 3 раза в неделю с интервалом между тренировками 1 день (длительность тренировки 30 мин при скорости дорожки 13-15 см/с) в течение двух недель. Контрольные крысы не бегали, но в течение 30 минут находились в покое в экспериментальной комнате. Соматическую болевую чувствительность оценивали на основании латентного периода реакции облизывания лап (ЛП РОЛ) в тесте «горячая пластина» у предварительно адаптированных животных. Тестирование соматической болевой чувствительности проводили через 10 мин, 20 мин и 24 ч после завершения 1-й тренировки и через 24 ч после завершения 6-й тренировки. После тестирования крыс декапитировали, брали пробы крови для оценки содержания уровня кортикостерона в крови. Бег вызывал увеличение уровня кортикостерона, свидетельствующее о стрессорной активации гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы. Через 10 мин после завершения бега наблюдалось кратковременное увеличение ЛП РОЛ (анальгетический эффект), подтверждающее развитие стресс-вызванной анальгезии, которая быстро исчезала (на 20 мин после завершения бега не было обнаружено различий между ЛП бегавших и контрольных крыс). Через 24 ч после 1-й тренировки ЛП РОЛ у бегавших крыс также не отличался от такового у контрольных крыс. Однако увеличение количества тренировок увеличивало продолжительность анальгетического действия бега. Через 24 ч после завершения 6-й тренировки у бегавших крыс наблюдалось увеличение ЛП РОЛ по сравнению с контролем. Таким образом, принудительный бег вызывает анальгетический эффект у крыс, при этом регулярные тренировки способствуют более продолжительному анальгетическому действию бега. Полученные данные свидетельствуют о том, что регулярная физическая активность, может быть, одним из перспективных подходов для лечения и профилактики хронической боли.

*Исследование проведено при поддержке: "Государственное задание ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН", грант 1021062411784-3-3.1.8*

1. Yaruschkina N.I., Komkova O.P., Filaretova L.P. J Physiol Pharmacol. 2020, 71(6), pp. 803-815 [2]  
Ярушкина Н.И., Филаретова Л.П. Успехи физиологических наук. 2020, 51(4), pp. 3-13



## **АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА И АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СЕГМЕНТОВ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ**

**М.А. Пшемыский, И.О. Хоменко, С.В. Гусакова**

*Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия*

Стресс-индуцированные повреждения сердечно-сосудистой системы, в частности синдром такотсубо (СТ), рассматриваются как редкие, но потенциально летальные состояния: госпитальная смертность при СТ достигает 6-10% [1]. Исследования показали, что катехоламины играют центральную роль в развитии этого синдрома [2]. При этом остаётся недостаточно изученным, сопровождается ли СТ изменением функционального состояния лёгочных артерий, являющихся одной из возможных мишеней стресс-реакции. Целью исследования было изучить влияние активных форм кислорода и азота на механическое напряжение гладких мышц легочной артерии крыс в условиях иммобилизационного стресса.

Исследование проводили тензометрическим методом на сегментах легочной артерии самок крыс линии Wistar. Стресс моделировали 24-часовой иммобилизацией в спинном положении пластиковыми хомутами, фиксирующими передние и задние лапы, с последующим часовым восстановлением. Эффективность моделирования оценивали по триаде Селье: атрофии тимуса и селезенки, увеличения надпочечников, возникновения желудочных изъязвлений и уровня кортикостерона в сыворотке крови. По завершении воздействия сосудистые сегменты извлекались и анализировались на предмет их сократительной активности под влиянием фенилэфрина, ацетиохолина, нитропрусида натрия и перекиси водорода, в концентрациях 0,01-100 мкМ.

В условиях иммобилизационного стресса происходило достоверное снижение амплитуды фенилэфрин- индуцированного сокращения сегмента легочной артерии крысы в концентрациях 1-100 мкМ, по сравнению с контрольным сокращением. В результате исследования было выявлено, что стрессовое воздействие не оказывает значимое влияния на эндотелий-зависимую вазорелаксацию гладкомышечных сегментов легочной артерии крысы, хотя отмечалась тенденция к более выраженному расслаблению в диапазоне 1- 100 мкМ. Для оценки роли оксида азота использовали нитропруссид натрия. При этом вазорелаксация в диапазоне 0,1-100 мкМ была значимо более выраженной у крыс после 24-часового стресса по сравнению с контролем. Для исследования действия активных форм кислорода использовали раствор перекиси водорода. В этом случае значимые отличия наблюдались лишь при действии 0,01 и 100 мкМ перекиси водорода, у крыс, подвергшихся 24-му стрессу, наблюдалась более выраженная вазорелаксация.

Проведённые исследования показали, что воздействие иммобилизационного стресса приводит к снижению фенилэфрин-индуцированного сокращения по сравнению с контролем. У животных, подвергшихся стрессу, отмечается более выраженный вазорелаксирующий эффект перекиси водорода и нитропрусида



натрия по сравнению с контролем. В случае эндотелий-зависимой вазорелаксации достоверных изменений не выявлено.

1. Prokudina E.S., Kurbatov B.K., Zavadovsky K.V., Vrublevsky A.V., Naryzhnaya N.V., Lishmanov Y.B., Maslov L.N., Oeltgen P.R Current Cardiology Reviews. 2021 17(2). P. 188-203.
2. Couch L.S., Channon K., Thum T. International Journal of Molecular Sciences. 2022, 23(20) P. 12262.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА У МЫШЕЙ mdx

И.А. Разговорова, А.Г. Марков

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

Мышечная дистрофия Дюшенна, вызванная отсутствием белка дистрофина, служит примером того, как дефект одного белка в одной ткани (мышце) может нарушать сложные взаимодействия в рядом расположенных тканях. Исчезновение дистрофина в мышце приводит к разрушению дистрофин- гликанового комплекса и дестабилизации внеклеточного матрикса. Поскольку внеклеточный матрикс нервно-мышечного соединения является единым целым для пост- и пресинаптических компонентов, измененный внеклеточный матрикс не может обеспечивать адгезивные и сигнальные взаимодействия с интегринами на мембране шванновских клеток. Это вызывает дисфункцию шванновских клеток, что может проявляется в нарушении процесса миелинизации и реорганизации плотных контактов в нерве. Мы предполагаем, что потеря мышечного дистрофина запускает каскад белковых взаимодействий, ведущий к нарушению барьерных свойств в периферическом нерве, определяемому белками плотных контактов.

Исследование проводили на мышах mdx и C57BL (контроль). Функциональное состояние седалищного нерва оценивали с помощью электронейромиографии (ЭНМГ). Уровень ключевых белков плотных контактов (клаудин-1, -5, -12, окклюдин) в седалищном нерве анализировали методом вестерн-блоттинга. Применяли тиоктовую кислоту (100 мг/кг массы тела/день, в/б, 14 дней) в качестве соединения, которое восстанавливает структуру межклеточного матрикса. Анализ ЭНМГ показал, что у мышей mdx в седалищном нерве выявлено достоверное снижение скорости проведения импульса, увеличение максимальной силы тока, вызывающий М-ответ с максимальной амплитудой, и латентности начала М-ответа. Хроническое введение тиоктовой кислоты достоверно не повлияло на характеристики ЭНМГ. В седалищном нерве мышей линии mdx выявлены достоверные изменения в уровне белков плотных контактов, что свидетельствует об изменении его барьерных функций. По данным вестерн-блота, у мышей mdx наблюдается статистически значимое снижение уровня клаудина-1 ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контрольной группой, что указывает на ухудшение периневрального барьера. В то же время достоверное повышение уровня клаудина-5 свидетельствует об изменении проницаемости эндоневральных сосудов.

Рост уровня клаудина-12 и окклюдина, в свою очередь, говорит о глубоких перестройках в шванновских клетках и миелиновой оболочке.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что отсутствие белка дистрофина приводит к изменению барьерных свойств и нарушению проведения сигнала в периферическом нерве.

## АНАЛИЗ РЕТИНОТОКСИЧНОСТИ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ НАНОЧАСТИЦ *in vivo*

И.С. Романов<sup>1</sup>, А.С. Жилиева<sup>1,2</sup>, М.В. Черныш<sup>1</sup>, Г.Е. Громова<sup>1</sup>, М.Л. Фирсов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Важным элементом любой методики, предполагающей трансфекцию клеток, является подбор вектора для доставки трансгенной конструкции. В частности, для оптогенетического протезирования сетчатки необходим вектор, который обеспечивает не только эффективную трансфекцию, но и не обладает ретинотоксичностью. В качестве альтернативы традиционным вирусным векторам может выступать использование синтетических, например, липосомальных наночастиц [1].

Целью данной работы являлась оценка ретинотоксичности липосомальных наночастиц состава EPC:Chol (1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-этилфосфохолин: холестерол) и DOTAP:DOPE:Chol (1,2-диолеоил-3-триметиламмоний пропан: 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфатидилэтаноламин: холестерол). Анализ ретинотоксичности проводился в Лаборатории эволюции органов чувств ИЭФБ РАН, липидные наноконтейнеры были изготовлены в Центре фотоники и квантовых материалов Сколковского института науки и технологии.

Исследование проводили на мышах линии *agouti* (A<sup>vy</sup>). Животным выполняли интравитреальные инъекции [2] исследуемых наночастиц и, в качестве контроля, фосфатного буферного раствора. Через месяц после инъекций изготавливали препараты глазных бокалов, из которых получали поперечные срезы сетчатки с последующим окрашиванием гематоксилином. Оценку ретинотоксичности проводили путём световой микроскопии гистологических срезов с анализом общей морфологии и сравнительным измерением толщины слоёв сетчатки.

В результате проведённой работы были выявлены обширные нарушения морфологии сетчатки, а также статистически значимое утолщение её ядерных и сетчатых слоёв после инъекций обоих типов наночастиц по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные свидетельствуют о выраженной ретинотоксичности исследуемого типа наночастиц. Перспективы дальнейших экспериментальных работ связаны с установлением причин выявленного негативного воздействия на сетчатку.



В частности, планируется исследовать по отдельности все компоненты инъекции наночастиц.

1. Rotov, A.Y., Romanov, I.S., Tarakanchikova, Y.V. et al. J Evol Biochem Phys, 2021 57, pp. 1333.
2. Романов И. С., Ротов А. Ю., Астахова Л. А., Фирсов М. Л. Интегративная физиология. 2022, 3(2), С. 233.

## **ВЛИЯНИЯ УРОВНЯ 24-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИНА НА РАЗВИТИЕ ЭПИЛЕПСИИ И ПАРАМЕТРЫ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ И ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ АКТИВНОСТИ У МЫШЕЙ**

**Р.А. Россомахин, Н.Н. Хаертдинов, И.С. Семенов**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

В настоящее время не до конца остается выясненным влияние окисленных производных холестерина, в частности 24-гидроксихолестерина (24-ГХ), на развитие эпилепсии. По данным литературы 24-ГХ может увеличивать возбудимость глутаматергических нейронов, что способствует избыточному выходу ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и может лежать в основе развития различных видов эпилепсии. В данной работе мы продемонстрировали влияние препаратов вориконазол и эфавиренц, которые приводят к изменению уровня 24-ГХ в организме, на развитие эпилепсии у мышей. Объектом исследования были самцы аутбредных (беспородных) белых мышей возрастом 4-5 недель. Для моделирования эпилепсии использовалась модель химического киндлинга. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 3 группы: первая группа (Контроль) – введение подпороговой дозы пентилентетразола (ПТЗ) в течение 30 дней для моделирования эпилепсии, вторая группа (ВОР) – мыши со сниженным уровнем 24-ГХ, получала внутрибрюшинные инъекции раствора вориконазола в дозировке 60 мг/кг до начала инъекций ПТЗ на протяжении пяти дней, третья группа (ЭФВ) – мыши со повышенным уровнем 24-ГХ получала раствор эфавиренца в дозировке 0.09 мг/кг. Оценка судорожной активности проводилась по шкале Расина. Оценка исследовательской активности выполнялась методом Открытое поле. Оценка параметров кратковременной памяти выполнялась методом Распознавание нового объекта. Поведенческие тесты проводились до и после моделирования эпилепсии. В группе с пониженным уровнем 24-ГХ при развитии тонико-клонических припадков их длительность снизилась по сравнению с контрольной группой, а латентный период увеличился. В группе с повышенным уровнем 24-ГХ средняя продолжительность тонико-клонических припадков не изменилась, а латентный период – вырос. В группе с пониженным уровнем 24-ГХ исследовательская активность в тесте Открытое поле не изменилась по сравнению с контрольной группой. В группе с повышенным уровнем 24-ГХ исследовательская активность была выше как до, так и после введения ПТЗ по сравнению с контрольной группой. Тест Распознавание нового объекта у группы с пониженным уровнем 24-ГХ показал уменьшенный индекс распознавания нового

объекта, что свидетельствует о снижении функций кратковременной памяти. У группы с повышенным уровнем 24-ГХ индекс оставался неизменным.

Таким образом, нами был продемонстрирован положительный эффект снижения концентрации 24-ГХ на развитие эпилепсии при снижении параметров кратковременной памяти. Повышение же уровня 24-ГХ приходило к более сильному развитию эпилепсии и увеличению исследовательской активности.

## **ЛАТЕРАЛЬНАЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ УЧАСТВУЕТ В РЕАЛИЗАЦИИ МОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА МИКРОСТИМУЛЯЦИИ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОРБИТАЛЬНОЙ КОРЫ НА БАРОРЕФЛЕКС**

**Г.И. Рыбакова, Е.А. Губаревич, В.Г. Александров**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Предполагается, что области префронтальной коры, расположенные на орбитальной поверхности больших полушарий, вовлечены в процессы формирования специфических паттернов активности висцеральных систем, сопровождающих эмоциональные реакции и когнитивные процессы. Однако механизмы, реализующие эту функцию орбитальной коры, исследованы недостаточно. Настоящее исследование посвящено экспериментальной проверке гипотезы, согласно которой латеральная орбитальная кора (ЛО) участвует в контроле барорефлекторной чувствительности (БРЧ) путём взаимодействия с латеральной гипоталамической областью (ЛГ), роль которой в регуляции кровообращения доказана предыдущими исследованиями.

Для проверки выдвинутой гипотезы были проведены две серии экспериментов на самцах крыс Вистар, анестезированных уретаном: контрольная с микроинъекцией в ЛГ физраствора и экспериментальная с микроинъекцией раствора, содержавшего неспецифический блокатор синаптической передачи  $\text{Co}^{2+}$ . В обеих сериях регистрировали реакции системы на три последовательно предъявляемых экспериментальных воздействия: микроэлектростимуляцию ЛО, внутривенную микроинфузию адреномиметика фенилэфрина (ФЭ) и сочетание этих двух стимулов.

Микростимуляция ЛО вызывала падение артериального давления (АД), а микроинфузия ФЭ приводила к подъёму АД и рефлекторному снижению частоты сердечных сокращений, что давало возможность оценить БРЧ. Было установлено, что направление изменений БРЧ, которые происходят на фоне микростимуляции ЛО, зависят от исходного значения этого параметра. При более высоких исходных значениях БРЧ оно уменьшается, а при более низких – увеличивается. Блокирование ЛГ приводило к уменьшению ответов на микростимуляцию ЛО, снижению БРЧ и ослаблению модулирующего влияния микростимуляции ЛО на БРЧ. В контрольной серии подобные эффекты не наблюдали. Полученные результаты подтвердили



выдвинутую гипотезу и позволили сделать предположение о возможной стабилизирующей роли ЛО в центральной системе, контролирующей БРЧ.

*Исследование проведено при поддержке: "ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН", грант № 1021062411787-0-3.1.8*

## **РОЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ МОРФОЛОГИИ И ФУНКЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ, ТЕНОТОМИИ И АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РАЗГРУЗКЕ**

**Д.Э. Сабирова<sup>1,2</sup>, А.А. Шадрина<sup>2</sup>, А.А. Еремеев<sup>1</sup>, А.Е. Хайруллин<sup>1,3</sup>, Т.В. Балтина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Научно-технологический университет «Сириус», Сириус

<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Изучение механизмов развития атрофии скелетной мускулатуры, прогрессирующего уменьшения массы и функциональной активности мышц, представляет важное направление современной физиологии и молекулярной биологии. Целью исследования являлось определение роли биомеханических факторов в изменении морфо-функционального состояния опорно-двигательного аппарата крыс при различных моделях нарушения двигательной активности. Животных случайным образом распределили на контрольную группу и группы с денервацией, тенотомией, антиортостатическим вывешиванием (АОВ) и их сочетаниями. Изучали изменения максимальной амплитуды М-ответа в икроножной (ИМ), камбаловидной (КМ) и передней большеберцовой мышцах (ПБМ) на 7 и 50 сутки. Для морфологического анализа измеряли поперечный диаметр мышечных волокон, а также оценивали иммуноэкспрессию нейрональной NO-синтазы и дистрофина в данных мышцах на 7, 14 и 35 сутки эксперимента. Результаты исследования демонстрируют, что денервация вызывает критическое снижение амплитуды М-ответа во всех исследуемых мышцах относительно контроля без восстановления к 50 суткам эксперимента. При тенотомии наблюдали снижение максимальной амплитуды в ИМ и КМ, но увеличение её в ПБМ. При АОВ на 7 сутки изменения относительно контроля не наблюдали в ИМ, однако на 50 сутки отметили достоверное снижение М-ответа максимальной амплитуды относительно контрольных значений. В КМ и ПБМ достоверных изменений относительно контроля на 7 и 50 сутки не наблюдали. Сочетанное влияние АОВ и денервации вызывало существенное снижение максимальной амплитуды М-ответа, в то время как сочетание АОВ с тенотомией приводила к изменениям амплитуды, носящим мышечно-специфичный характер. Морфологический анализ выявил достоверное уменьшение диаметра мышечных волокон во всех экспериментальных группах по сравнению с контролем. В группе с тенотомией регистрировали достоверное уменьшение иммуноэкспрессии дистрофина относительно контрольных значений во всех экспериментальных группах. При АОВ в ИМ и ПБМ наблюдалось снижение

содержания дистрофина с восстановлением к контрольным значениям к 35 суткам, в то время как в КМ экспрессия продолжала снижаться. При денервации уровень дистрофина снижалась, но затем восстанавливалась, достигая в КМ контрольных значений к 35 суткам. Экспрессия nNOS была достоверно снижена во всех экспериментальных группах. Результаты подчеркивают важность как нервного контроля, так и обратной связи в поддержании мышечной активности.

*Работа выполнена в рамках программы «Стратегическое академическое лидерство Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ-2030)*

## **ВЛИЯНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО ДИАБЕТА САМОК КРЫС НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ КЛЕТОК В РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ИХ ПОТОМСТВА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ**

**И.Г. Савинкова<sup>1</sup>, И.И. Бабкина<sup>1</sup>, А.С. Артюхов<sup>1</sup>, Л.Р. Горбачева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

*“Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова”*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Гестационный диабет (ГСД) — распространенное нарушение обмена веществ у беременных, влияющее на здоровье матери и плода. В нашей работе мы изучали влияние ГСД у самок крыс на выживаемость и функциональную активность клеток различных отделов мозга их потомства для выявления механизмов нарушений, связанных с метаболическими расстройствами, оказывающих влияние на когнитивные функции плода. Моделирование ГСД у крыс осуществляли путем введения самкам с подтвержденной беременностью стрептозотоцина в дозе 45мг/кг. За 29 дней до оплодотворения самок переводили на высококалорийную диету. Устойчивость гиппокампальных нейронов к провоспалительному воздействию исследовали с использованием ЛПС (1 мкг/мл). ЛПС активирует TLR4 и индуцирует продукцию IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что может вызвать апоптоз. В нашем эксперименте 30-минутная инкубация с ЛПС снижала выживаемость нейронов через 24 часа на 29% у потомства контрольных самок и на 28% у потомства самок с ГСД. Статистически значимых различий между группами не выявлено, что свидетельствует о схожей степени нейрональной гибели при кратковременном провоспалительном воздействии, независимо от внутриутробного гипергликемического фона. Также мы оценили влияние ГСД на пролиферацию кортикальных астроцитов потомства с учётом прооксидативной и провоспалительной среды, формируемой гипергликемией *in utero*. Изучение влияния ЛПС на пролиферацию астроцитов, полученных от потомства самок с ГСД, показало значительное увеличение контрольными астроцитами их пролиферативной активности. Это связано с активацией пути TLR4/NF- $\kappa$ B и STAT3, что, согласно литературе, приводит к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов и маркеров активации.





Однако астроциты, полученные от потомства самок с ГСД, не показали аналогичного ответа на ЛПС, их пролиферация оставалась на уровне контроля, без достоверного повышения, что указывает на сниженное восприятие воспалительного стимула. Уровень реактивности основных отделов ЦНС, подверженных провоспалительному действию ЛПС, мы оценивали по уровню экспрессии мРНК TLR4 в коре, мозжечке и гиппокампе контрольных крысят и крысят, рожденных от самок с ГСД. Так, у контрольной группы наибольший уровень экспрессии мРНК отмечался в области гиппокампа, в то время как у опытной группы отмечено более чем трехкратное увеличение экспрессии мРНК TLR4 не только клетками гиппокампа, но и клетками мозжечка. Таким образом, нами продемонстрировано, что гиппокамп и мозжечок в большей мере подвержены действию провоспалительных факторов при сахарном диабете по сравнению с корой. Полученные данные свидетельствуют о том, что материнский ГСД изменяет состояние клеток мозга потомства, так, что в гиппокампе мозга новорожденных крысят наблюдается стабильно высокая гибель нейронов и снижение пролиферации астроцитов. Установленные закономерности расширяют понимание механизмов, лежащих в основе когнитивных нарушений у детей, и создают основу для разработки профилактических стратегий сопровождения беременных женщин с ГСД.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 23-74-01144*

## **ВЫЯВЛЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ИЗМЕНЕНИЙ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ АКТОВ В МЫШИНЫХ МОДЕЛЯХ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**А.Ф. Салихзянова, О.В. Яковлева**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное расстройство ЖКТ, возникающее вследствие стрессовых факторов, воспаления и дисбаланса микробиоты, что приводит к нарушению оси «кишечник-мозг» и негативно влияет на работу нервной системы. Целью исследования являлось сравнение влияния моделей СРК различной этиологии у мышей на развитие периферической гиперчувствительности, изменений поведенческих реакций, а также на изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

В ходе проведения исследования были использованы три основные модели СРК. Хроническая модель СРК (УК) моделировали с помощью ректального введения разбавленного 1% раствора уксусной кислоты 10-дневным мышам в течение 14 дней. Острая модель СРК (АБ) была вызвана внутрибрюшинными инъекциями коктейля антибиотиков, разработанного совместно с кафедрой микробиологии ИФМиБ КФУ, в возрасте P20- P34. Так же была использована модель СРК, вызванная стрессом раннего периода жизни в виде ежедневной неонатальной материнской депривации (МД) в течение 3 часов в возрасте 1-14 дней. Далее в возрасте P40- 45 проводились

поведенческие тесты. Для выявления развития гиперчувствительности использовался тест «Нити фон Фрея» и оценка интенсивности брюшного сгибательного рефлекса (БСР). Развитие тревожного состояния и изменения когнитивных функций оценивалось с помощью тестов «Интегральный показатель тревожности (ИПТ)» и «Открытое поле (ОП)». После завершения поведенческих тестов был проведен анализ проницаемости ГЭБ гиппокампа, мозжечка и коры больших полушарий.

Мы не выявили увеличения механической чувствительности у всех групп животных, однако животные групп УК, АБ, МД демонстрировали БСР на меньший объем баллона, чем контрольная группа, что указывает на висцеральную гиперчувствительность. ИПТ показал увеличение тревожности во всех группах моделей СРК. В тесте ОП у экспериментальных групп было повышено количество актов дефекации и груминга, что так же является показателями тревожного состояния, при этом в группе УК груминг был значительно выше по сравнению с группами АБ и МД. Кроме того, в тесте ОП время выхода из центра в группе АБ было значительно выше по сравнению с другими группами. Исследовательская активность у всех групп с СРК была снижена по сравнению с контролем, при сравнении между моделями у групп УК и МД вертикальная двигательная активность была выражена меньше, чем у группы АБ. В группах УК и АБ проницаемость ГЭБ увеличена во всех исследуемых областях мозга по сравнению с контролем, при этом у группы МД проницаемость ГЭБ значительно ниже по сравнению с другими моделями и не отличалась от контроля.

Таким образом, все три модели СРК индуцируют висцеральную гиперчувствительность и поведенческие изменения, с ухудшением исследовательской активности и повышением тревожности, однако нарушение целостности ГЭБ было выявлено только у животных групп УК и АБ, из чего следует, что данные модели являются более патогенными в отношении нервной системы и приводят к нейрофизиологическим нарушениям.

*Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук РТ образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ.*

## **ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ АФФЕРЕНТНЫХ ВОЛОКОН ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КРЫСЫ**

**А.С. Сапкулова<sup>1</sup>, Э.Н. Телина<sup>2</sup>, О.Ш. Гафуров<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

В патогенезе мигрени центральным звеном является тригеминоваскулярная область. Афферентные волокна тройничного нерва, иннервируя кожу головы, слизистые оболочки, зубы и твердую мозговую оболочку, непосредственно участвуют в восприятии боли в области головы и лица. В настоящее время накоплено множество



данных о роли триггерных сигнальных молекул, таких, как гипофизарный аденилатциклозаактивирующий пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина и др., в активации афферентов тройничного нерва и последующей вазодилатации. В последнее время значительно вырос интерес к роли механорецепции в патогенезе мигрени. Механорецепторы способны воспринимать растяжение и давление, что может быть критичным при внутричерепных изменениях, связанных с воспалением менингеальной оболочки или изменением тонуса сосудов кровеносной системы. Целью нашего исследования было оценить влияние механической стимуляции твердой мозговой оболочки на активность афферентных волокон тройничного нерва крысы. В связи с этой целью были поставлена задача зарегистрировать и проанализировать электрическую активность афферентов тройничного нерва, возникающую в результате механического воздействия. Эксперименты проводились на препаратах полушарий головного мозга крысы с сохраненной твердой мозговой оболочкой. Для регистрации ПД от афферентов тройничного нерва крысы применялись внеклеточные электроды. Механическая стимуляция проводилась с помощью механостимулятора, который воздействовал на различные участки, расположенные вблизи тройничного нерва, с усилием в 0.1г; 0.2г; 0.4г; и 0.8г и с последующим периодом отдыха. В ходе исследования мы определили оптимальную величину механического воздействия 0.2г и 0.4г, которое приводило к увеличению частоты ПД, не повреждая при этом мозговую оболочку. Механическая стимуляция с усилием в 0.1г достоверно не увеличивала частоту ПД, в то время как стимуляция с усилием в 0.8г приводила к деформации мозговой оболочки. С помощью кластерного анализа ПД были разделены на 3 группы со сходными амплитудно-временными параметрами, содержащие низкоамплитудные, средне- и высокоамплитудные ПД. Было обнаружено, что при воздействии в 0.2г и 0.4г частота ПД увеличивалась в два раза в половине из этих кластеров по сравнению с контрольным значением. При механическом воздействии с усилием 0.2г максимальная частота ПД в кластерах наступала в течение периода механического воздействия. При воздействии на менингеальную оболочку с усилием в 0.4г максимальная частота низкоамплитудных и среднеамплитудных ПД регистрировалась в течение периода механического воздействия, а максимальная частота высокоамплитудных ПД-после окончания механического воздействия. Мы предполагаем, что низкоамплитудные и высокоамплитудные ПД генерируются в нервных волокнах С- типа и Ад-типа. Результаты наших экспериментов показывают, что механическая стимуляция менингеальной оболочки, в зависимости от силы воздействия, приводит к активации волокон С-типа и вслед за этим следует активация волокон Ад-типа.

## ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОЕКЦИЙ ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЫ И ЗУБЧАТОЙ ИЗВИЛИНЫ В СА3 ПОЛЕ ГИППОКАМПА НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Л.Р. Сафеева, Э.Р. Юзекаева, Г.Р. Валеева

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Входящее в состав гиппокампа поле СА3 играет важную роль в кодировании, хранении и воспроизведении информации, а также в процессах формирования автоассоциативной памяти. При этом поле СА3 обычно рассматривается как однородная по свойствам нейронная сеть. Однако недавние исследования сообщают о наличии градиента как внутренних мембранных свойств нейронов, так и числа афферентных синаптических связей у нейронов, расположенных вдоль пирамидного слоя СА3 поля гиппокампа. Так, у взрослых грызунов вдоль проксимодистальной оси СА3 поля показано увеличение количества прямых синаптических входов от энторинальной коры и уменьшение количества входов от зубчатой извилины. Целью данной работы было исследование организации синаптических входов от энторинальной коры и зубчатой извилины на нейронах пирамидного слоя СА3 поля в раннем неонатальном периоде, когда формирование гиппокампальной сети ещё не полностью завершено, но уже наблюдаются первые формы сетевой нейронной активности. Для этого были выполнены эксперименты на препаратах поперечных срезов гиппокампа ( $n = 16$  срезов, 7 животных) новорожденных (4-7 дней после рождения) крыс линии Wistar обоих полов. С помощью внеклеточных электродов проводили регистрацию локальных полевых потенциалов в СА3а, СА3b и СА3с областях каждого среза в ответ на электрическую стимуляцию волокон энторинальной коры в лакунарно-молекулярном слое гиппокампа и нейронов гранулярного слоя зубчатой извилины. Было показано, что при стимуляции энторинальных волокон вероятность возникновения ответа вдоль проксимодистальной оси увеличивалась от 31% в СА3с до 94% в СА3b и 100% в СА3а области. В ответ на стимуляцию нейронов зубчатой извилины наблюдалась противоположная тенденция. В области СА3с ответы регистрировались с вероятностью 100%, а далее вероятность их возникновения снижалась до 37% в СА3b и 6% в СА3а. Таким образом, при одинаковой силе стимула вероятность генерации ответа нейронами пирамидного слоя различалась вдоль проксимодистальной оси СА3 поля, что свидетельствует о наличии количественного градиента афферентных входов или различий мембранных свойств нейронов, расположенных в различных областях СА3 поля. Полученные результаты показывают наличие неоднородности СА3 поля уже в первую неделю постнатального развития у крыс, функциональные проявления которой, предположительно, должны наблюдаться при генерации ранних форм гиппокампальной активности, в формировании которых участвуют энторинальная кора и зубчатая извилина.



## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ УСКОРЕННЫХ ПРОТОНОВ

С.К. Сахарова<sup>1</sup>, Ю.С. Северюхин<sup>1</sup>, Д.М. Утина<sup>2</sup>, И.А. Колесникова<sup>1</sup>, К.Н. Голикова<sup>2</sup>, Е.В. Пронских<sup>2</sup>, А.Г. Молоканов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственный университет «Дубна», Дубна, Россия, Россия

<sup>2</sup>Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

Изучение нейробиологических эффектов ускоренных протонов является важной задачей медицинской и космической радиационной биологии. Протонное облучение организма (например, в результате солнечных протонных событий) может приводить к ряду нейрофизиологических, гормональных и морфологических изменений в тканях, а также к сдвигам в составе микробиоты. Взаимосвязь этих изменений с нарушениями психоэмоциональных реакций во время пилотируемых космических полетов необходима для разработки наиболее эффективных профилактических и терапевтических стратегий при радиационно-индуцированных поражениях. В данном исследовании оценивались поведенческие реакции крыс линии Sprague Dawley, включая способность к обучению, пространственную память, уровень тревожности и исследовательскую активность. Для гистологического анализа были отобраны образцы тканей мозга и тонкого кишечника. После общего протонного облучения в дозе 3 Гр у животных наблюдалось снижение способности к обучению и ряд психоэмоциональных нарушений. Морфологические изменения в тканях тонкого кишечника и проницаемость оценивали с помощью окрашивания гематоксилином-эозином и иммуногистохимического окрашивания на зонулин.

## ВЛИЯНИЕ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА СЕРОТОНИН-ВЫЗВАННУЮ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ АФФЕРЕНТОВ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КРЫСЫ

С.О. Свитко, А.С. Ананьев, Е.С. Невский, Н.Р. Гайфутдинова, Д.А. Нурмиева, Г.Ф. Ситдикова

Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия

Мигрень – это широко распространенное заболевание, часто сопровождающееся интенсивным болевым синдромом. Генерация болевого сигнала при мигрени происходит при активации тройнично-сосудистой системы (ТСС), ключевую роль для мигрени имеет нейростенное. Цель - исследовать серотонин-вызванную активность афферентов тройничного нерва крысы на фоне системного воспаления, вызванного острым введением ЛПС. Методы – регистрация активности периферических афферентов тройничного нерва в *dura mater*, *ex vivo*, при аппликации серотонина (ser 20 мкМ) [1]; острая инъекция ЛПС (100 мкг\кг) крысам Wistar (группа "острый ЛПС") [2]. Результаты. В контрольной группе, базовая частота ПД составила 246,7±40,4 ПД за 5 мин (n=8), спустя 5 мин аппликации ser она составила 455,4±97,3 ПД

за 5 мин ( $p<0.05$ ), через 10 мин -  $567,8\pm 95,5$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ), через 15 мин -  $530,7\pm 99,7$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ), через 20 мин -  $581,1\pm 89,7$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ). В препаратах, полученных от крыс, подвергшихся острому введению ЛПС ( $100 \text{ мкг/кг}$ ), базовая частота ПД составила  $339,5\pm 68,9$  ПД за 5 мин ( $n=10$ ), спустя 5 мин аппликации *ser* она составила  $997,7\pm 239,35$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ), спустя 10 мин -  $1113,5\pm 279,1$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ), спустя 15 мин -  $1147,2\pm 359,8$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ), а спустя 20 мин -  $1208,7\pm 352,4$  ПД за 5 мин ( $p<0.05$ ). Далее, нами были проанализированы максимальные (пиковые) значения ПД за 5 минут при аппликации *ser*  $20 \text{ мкМ}$  и была проведена их нормализация относительно средней от контрольных значений, принятых за 100%. В контрольной группе, среднее значение пиковых показателей частоты ПД за 5 минут составляло  $591,25\pm 92$  ПД за 5 мин, что достоверно отличалось от среднего значения ПД за 5 минут до аппликации *ser* ( $n=8$ ,  $p<0.05$ ). При нормализации было выявлено, что увеличение пиковых значений относительно базовых составляет  $205,3\pm 22,2$  % ( $n=8$ ,  $p<0.05$ ). В группе «острого ЛПС», пиковые значения при аппликации *ser*  $20 \text{ мкМ}$  составляли  $1501,4\pm 432,7$  ПД за 5 минут, что достоверно отличалось от среднего значения ПД за 5 минут до аппликации *ser* ( $n=10$ ,  $p<0.05$ ), а также показывало статистически значимые отличия от пиковых значений в контрольной группе ( $p=0.04$ ). При нормализации выявлено, что в группе «острого ЛПС», увеличение пиковых значений относительно базовых составляет  $627\pm 131,2$  % ( $n=10$ ,  $p<0.05$ ), при этом этот показатель также достоверно выше нормализованного показателя пиковых значений в контрольной группе ( $p=0.04$ ). Таким образом, полученные нами данные указывают, что в афферентах тройничного нерва крысы ЛПС-зависимые изменения ноцицептивного сигналинга включают в себя серотонинэргические механизмы.

Исследование проведено при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант 075-15-2025-679

1. Koroleva K. et al. *Frontier Cellulae Neuroscience*. 2019, 13, pp. 195.
2. Liu M.; Bing G. *Parkinsons Disease*. 2011, 2011 (1), pp. 327089.

## **САРКОЛЕММАЛЬНОЕ НАКОПЛЕНИЕ КАВЕОЛИНА-3 КАК РЕАКЦИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА НА АКТИВАЦИЮ СФИНГОМИЕЛИНАЗНОГО ГИДРОЛИЗА В *m. soleus* КРЫС НА ФОНЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ**

**А.В. Секунов, В.А. Протопопов, И.Г. Брындына**

*Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия*

Функциональная разгрузка скелетных мышц сопровождается активацией кислой сфингомиелиназы (ASM) и накоплением церамида в мышечной ткани. На уровне сарколеммы это может приводить к изменениям липидного состава и провоцировать снижение поперечной жесткости мембраны. Предполагается, что механизмы вторичной репарации сарколеммы могут быть опосредованы везикулярным транспортом с участием мышечно-специфичного белка — кавеолина-



3. Однако на сегодняшний день нет свидетельств, подтверждающих работу этого механизма в мышцах на фоне функциональной разгрузки. Целью данной работы стало изучение влияния активации ASM и увеличения количества церамида на уровень кавеолина-3 в сарколемме *m. soleus* крыс в условиях 14-дневной функциональной разгрузки.

Исследование было выполнено на крысах-самцах, разделённых на группы: контроль (n=8), 14-дневное антиортостатическое вывешивание (АОВ, n=8), АОВ на фоне введения функционального ингибитора ASM — амитриптилина (n=8). Для оценки взаимосвязей динамики церамида и кавеолина-3 взятые у животных образцы *m. soleus* были исследованы посредством иммуноблотинга сарколеммальной и тотальной фракции мышечных волокон, а также с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии поперечных криосрезов мышечной ткани. Иммунофлуоресцентный анализ также был проведён для исследования уровней церамида и кавеолина-3 в *ex vivo* эксперименте инкубации интактных *m. soleus* с экзогенной бактериальной сфингомиелиназой (n=8). Для сравнения данных, полученных от трёх групп, применялся критерий Краскела–Уоллиса; для уточнения парных различий и сравнения данных от двух групп в эксперименте *ex vivo* применялся метод парной оценки Манна–Уитни.

Нами было установлено, что 14-дневная разгрузка приводит к достоверному увеличению плотности иммунофлуоресцентного сигнала от церамида и кавеолина-3 в сарколемме мышечных волокон относительно группы контроля ( $p < 0,05$ ). Предварительное введение амитриптилина способно достоверно снижать сарколеммальную иммунофлуоресценцию церамида и кавеолина-3 ( $p < 0,05$ ). Связь активности ASM с приростом уровней церамида и кавеолина-3 также была показана в *ex vivo* эксперименте ( $p < 0,05$ ). В свою очередь, иммуноблоттинг показал значимый прирост экспрессии кавеолина-3 в группе «АОВ», но исключительно в сарколеммальной фракции ( $p < 0,05$ ). Предварительное введение амитриптилина частично предотвращало данные эффекты ( $p < 0,05$ ).

Наши данные демонстрируют, что функциональная разгрузка, сопровождающаяся усилением активности ASM и ростом уровней церамида в мышечном волокне, также влияет на рост сарколеммального кавеолина-3. Отсутствие изменений экспрессии в тотальной фракции позволяет предположить, что в основе этого процесса лежит усиление межкомпарментального трафика и перераспределение кавеолина-3, но не активация его биосинтеза. Данный механизм, вероятно, является частью компенсаторной реакции сарколеммы в ответ на церамидопосредованные перестройки и может стать потенциальной основой в поисках терапии гравитационно-зависимой патологии мышц.



## РОЛЬ ЛИПИДНЫХ РАФТОВ В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ TRP

С.Б. Семенова

*Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Мембранные рафты представляют собой жидкоупорядоченные липидные микродомены, содержащие повышенную концентрацию холестерина, сфинголипидов и специфических белков. При стимуляции клеток липидные рафты объединяются в более крупные рафтовые структуры, вызывая перестройку, связанных с рафтами молекул и, запуская различные сигнальные каскады. Рафтовые платформы могут включать G-белок сопряженные рецепторы (GPCR), тирозинкиназы Src, ростовые факторы и  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы. Входящий в липидные рафты холестерин, влияя на жесткость, текучесть и кривизну плазматической мембраны может менять свойства, входящих в липидные рафты кальциевых каналов. Среди каналов кратковременного (transient) рецепторного потенциала (TRP) наиболее селективными к кальцию свойствами обладают эпителиальные  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы TRPV5 и TRPV6. Эти каналы осуществляют реабсорбцию  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках эпителия почек и кишечника, а также участвуют в метаболизме костной ткани. Кроме того, TRPV6 могут быть вовлечены в развитие и прогрессию опухолей и представляют собой перспективные цели для создания нового класса противоопухолевых препаратов. В работе исследовали роль мембранного холестерина и липидных рафтов в регуляции активности кальциевых каналов TRPV6 и TRPV5. С использованием метода патч-кламп и  $\text{Ca}^{2+}$ -имиджинга было показано, что частичная экстракция мембранного холестерина приводит к подавлению активности эндогенных кальциевых каналов TRPV6 и снижению входа  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки. Анализ изображений клеток, полученных с помощью иммунофлуоресцентных и иммуноэлектронных методов, позволил установить ассоциацию канальных белков TRPV6 и TRPV5 с компонентами липидных рафтов. Показана взаимосвязь между уровнем мембранного холестерина, активностью кальциевых каналов и миграционным потенциалом опухолевых клеток. Получены результаты, указывающие на взаимодействие каналов TRPV6 с находящимися в липидных рафтах тирозинкиназами семейства Src, участвующими в миграции клеток. Установлено, что экстракция мембранного холестерина и деструкция липидных рафтов приводит к нарушению ассоциации каналов TRPV6 с киназами Src и их уходу с плазматической мембраны в цитоплазму клеток. Полученные данные свидетельствуют о структурном и функциональном взаимодействии каналов TRPV6 с липидными рафтами и входящими в них сигнальными белками. Предполагается, что такое взаимодействия необходимо для формирования кальций-зависимых сигнальных путей, которые регулируют многие клеточные функции включая пролиферацию, миграцию и эпителиальный транспорт.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 25-25-00610*



## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ФОРМИРОВАНИЯ УСПЕШНОГО ВЫСТРЕЛА У ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И НАЛИЧИЯ СТРЕЛКОВОГО ОПЫТА

**В.А. Семилетова**

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия*

Меткость стрельбы из пистолета зависит физической подготовки стрелка, психологического состояния, техники владения оружием и зрительно-моторной реакции. Простая зрительно-моторная реакция - способность быстро реагировать на визуальные стимулы. Чтобы увеличить шансы на успешный выстрел, рекомендуется укрепление мышц рук и плеч и упражнения для развития периферического зрения и ускорения фиксации взгляда. Современные электронные устройства и компьютерные программы позволяют имитировать реальные сценарии стрельбы и совершенствовать навыки быстрого реагирования. Цель – исследование некоторых психофизиологических особенностей формирования успешного выстрела у человека в зависимости от пола и стрелкового опыта. В исследовании приняли участие 21 студент- доброволец 1 курса ВГМУ (возраст 18-21 год, левополушарные, 17 девушек и 4 юноши; 5 стрелков и 16 новичков). Исследование соответствовало этическим стандартам, каждый участник подписал согласие на участие. Использован лазерный тир на базе страйкбольного пистолета со стандартной мишенью и звуковым сопровождением (с приложением Safetir). После каждых десяти выстрелов отмечали сумму набранных очков и время, затраченное на попытку. Испытуемые выполняли три попытки по 10 выстрелов каждая, задача – с каждой попыткой улучшать результат (сумму набранных очков). Простая сенсомоторная реакция (пСМР) определена с помощью методики Мороз (вариационная хронорефлексометрия). Анализ полученных данных проведен с помощью программы SPSS Statistics 26. Время рефлекса (пСМР) в целом по группе составило  $Me=298$  мс,  $Q1=285$  мс,  $Q3=319$  мс. Выявлены значимые отрицательные корреляционные связи результативности третьей попытки и максимального времени пСМР ( $P_{max}$ ), функционального уровня нервной системы (ФУС), устойчивости реакции (УР) и уровня функциональных возможностей (УР) человека. Между девушками и юношами значимых отличий по времени пСМР не выявлено, однако у девушек несколько выше функциональный уровень нервной системы (ФУС), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УР). Результативность и девушек, и юношей увеличивалась с каждой следующей попыткой. Время, затраченное на попытку, у юношей увеличивалось на второй попытке относительно первой, и снижалось на третьей попытке; у девушек – снижалось с каждой следующей попыткой. Время пСМР стрелков в покое выше, чем у новичков. Возможно, это связано с формированием системы регуляции по прогнозированию у стрелков. В динамике результативность и новичков, и стрелков увеличивалась с каждой следующей попыткой. Время, затраченное на попытку, у стрелков ниже, чем у новичков. При

этом у новичков время на попытку уменьшалось на второй, и увеличивалось на третьей попытке; у стрелков – увеличивалось на второй попытке, и затем снижалось. Таким образом, пСМР является важным компонентом в стрельбе. Выявлены некоторые психофизиологические особенности формирования успешного выстрела в зависимости от пола и стрелкового опыта.

## **ПОДХОДЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РОЛИ ДОФАМИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ МИГРЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРЫС С ДЕФИЦИТОМ ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА (DAT-НЕТ)**

**Г.Ф. Ситдикова<sup>1,2</sup>, С.О. Свитко<sup>1</sup>, Е.В. Герасимова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория Сириус, Россия

Мигрень — относится к форме первичной головной боли, характеризующейся повторяющимися интенсивными головными болями, затрагивающее ~15% населения. Мигрень ведет к серьезному ухудшению качества жизни пациентов и создает значительную нагрузку на здравоохранение и экономику. Известно участие дофаминергических механизмов в патогенезе мигрени. Приступы мигрени могут сопровождаться и следовать за дофаминергическими симптомами, такими как предвестниковая зевота и сонливость, тошнота и рвота, постдромальная сонливость, эйфория и полиурия. Сообщалось, что у пациентов с хронической мигренью снижен уровень дофамина в плазме в интериктальный период с повышением его уровня в продромальный период и фазу головной боли. Ряд пациентов также гиперчувствительны к агонистам рецепторов дофамина. Экспериментальные данные указывают на двоякую роль дофамина в регуляции активности нейронов каудального ядра тройничного нерва в зависимости от концентрации и типа рецепторов, с акцентом на противоболевое действие. При этом показано, что агонисты рецепторов дофамина усиливают выделение CGRP как в стволе мозга, так и в тройничном ганглии, усиливая дегрануляцию тучных клеток. Однако, влияние дофамина периферические механизмы мигрени практически не изучено.

Крысы с нокаутированным транспортером дофамина (DAT-KO) – это недавно разработанная трансгенная модель животных, часто используемая для изучения дофаминергических расстройств, таких как болезнь Паркинсона и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Крысы линии DAT-KO характеризуются повышенным внеклеточным уровнем дофамина, а также когнитивными, поведенческими и локомоторными нарушениями. Крысы линии DAT-НЕТ являются гетерозиготами линии DAT-KO, у которых снижено количество сайтов рестрикции белка DAT только на одном аллеле гена, и представляют собой полезную модель для изучения роли умеренных изменений гомеостаза дофамина в механизмах мигрени.

В настоящем докладе будут представлены данные о роли дофамина в периферических механизмах мигрени с использованием DAT-НЕТ крыс. Для этого использовали поведенческую модель эпизодической и хронической мигрени, в



которой анализировали развитие механической аллодинии при введении нитроглицерина. Кроме того, использовали метод внеклеточной регистрации активности афферентов тройничного нерва *n. trigeminalis*, иннервирующего менингеальные сосуды *dura mater* в препарате получерепа крысы. Данный препарат позволяет оценить ноцицептивную активность при аппликации аллогенов непосредственно в область иннервации средней менингеальной артерии. Кроме того, было изучено состояние тучных клеток в твердой мозговой оболочке, дегрануляция которых высвобождает проноцицептивные медиаторы. Наконец, было изучено повышение уровня  $Ca^{2+}$  в культуре нейронов тройничного ганглия крысы при действии агонистов и антагонистов рецепторов дофамина.

Полученные подходы позволяют выявить участие дофаминергической системы в регуляции периферической ноцицептивной сигнализации в афферентах тройничного нерва и таким образом в возникновении болевого сигнала при мигрени. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ №23-15-00328.

## **БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ПЕРВИЧНОЙ СМЕШНОЙ КУЛЬТУРЫ ГИППОКАМПА НА МОДЕЛИ МЫШЕЙ СО СВЕРХЭКСПРЕССИЕЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО БЕЛКА FUS [1-359]**

**М.Ю. Скоркина<sup>1</sup>, А.С. Зеленцова<sup>2</sup>, Д.Н. Сушкова<sup>2</sup>, А.М. Бекназарова<sup>1</sup>,  
В.Ю. Куваева<sup>1</sup>, А.В. Дейкин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Университет «Сириус», Федеральная территория Сириус, Россия

<sup>2</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

Развитие таких патологий как боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция сопровождается нарушением митохондриальной функции в нервных клетках. Основной патофизиологический механизм исследователи связывают с мутациями белка *Fus* и его агрегацией в цитоплазме. Учитывая патофизиологическую роль сверхэкспрессии белка *Fus* в мотонейронах спинного мозга, поверхностных слоях коры [20], и его физиологическую роль в нейрогенезе гиппокампа, а также формировании синаптической пластичности, актуальным является изучение особенностей биоэнергетического гомеостаза нейрональной культуры на модели мышей со сверхэкспрессией человеческого белка *Fus*. Целью исследования явилось изучить биоэнергетический фенотип первичной смешанной культуры нейронов коры в зависимости от суток культивации в культуре *in vitro* на модели мышей со сверхэкспрессией белка *Fus* [1-359]. Эксперименты выполнены на мышцах линии со сверхэкспрессией белка *Fus* [1-359]. В экспериментальную группу вошли новорожденные 2-х дневные мышата ( $n=15$ ), экспрессирующие белок *Fus* [1-359], в качестве контроля использовали новорожденных мышат ( $n=15$ ) линии CD1. Выделение первичной смешанной культуры нейронов коры осуществляли по стандартному протоколу. Оценку биоэнергетического фенотипа нейронов проводили с использованием набора Cell Energy Phenotype параметров гликолиза - набором Glycolysis Stress Test (Agilent, США). По результатам измерений строили

метаболические карты с помощью программного продукта Multi-File Seahorse XF (США). Результаты экспериментального исследования обработаны с использованием пакета описательной статистики Excel 10.0. Культуре клеток коры, полученной от животных со сверхэкспрессией белка Fus [1-359] свойственна сниженная жизнеспособность. Через 48 ч культивирования наблюдали глиоз и увеличение числа клеток в опытной группе в 1,3 раза, в контроле в 2 раза по сравнению с нулевыми сутками. Начиная с 5 суток культивирования, отмечали снижение числа клеточных форм в культуре, и к 14 суткам роста, число клеток в культурах мышей, экспрессирующих белок Fus [1-359] в 5 раз было снижено по сравнению с контролем. Согласно полученным данным энергетический фенотип первичной смешанной культуры коры головного мозга у мышей со сверхэкспрессией белка Fus [1-359]. был гликолитический, аэробное клеточное дыхание не установлено. Скорость гликолитического процесса в опытной группе животных составила  $1,34 \pm 0,19$  мрН/мин \*108 клетки, в контроле –  $4,77 \pm 0,57$  мрН/мин \*108 клетки. Гликолитическая емкость клеток в опытной группе животных была снижена на 65,4% ( $p < 0,05$ ), а гликолитический резерв – на 63,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Таким образом, аномальная экспрессия белка Fus в нейронах вызывает нарушение митохондриального метаболизма и сдвигает энергетический обмен в сторону гликолиза. Однако параметры гликолитического процесса снижены по сравнению с контролем.

*Исследование проведено при поддержке: "Министерство науки и высшего образования Российской Федерации. Государственное задание Лаборатории редактирования генома для биомедицины и ветеринарии", грант FZWG-2024-0003*

## **ТОПОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИДЕОДАНЫХ НА ОСНОВЕ ПЕРСИСТЕНТНЫХ ГОМОЛОГИЙ ДЛЯ КЛАСТЕРИЗАЦИИ СТРАТЕГИЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ**

**В.В. Смирнова, Е.В. Семенова, О.А. Саченков**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

В работе представлен новый подход к оценке постральной устойчивости, основанный на кластеризации видеоданных с использованием методов топологического анализа — в частности, персистентных гомологий. Исследование выполнено на основе видеозаписей 14 здоровых испытуемых (7 мужчин и 7 женщин, возраст 19–30 лет), выполнявших тест Ромберга с открытыми и закрытыми глазами. Одновременно проводилось стабилметрическое тестирование для верификации полученных результатов. Разработанный программный комплекс включает автоматическую сегментацию фигуры человека с помощью предобученной модели Segment Anything Model (SAM), определение 12 ключевых анатомических точек и вычисление временных рядов угловых параметров тела: угла наклона рук ( $\alpha$ ), поясничного лордоза ( $\beta$ ), грудного отдела ( $\gamma$ ) и отклонения головы от вертикали ( $\theta$ ). Для анализа многомерных временных рядов применяется фильтрация Морса,



позволяющая отслеживать топологические изменения и выявлять устойчивые структуры даже в условиях шума и вариабельности видеоданных. Полученные данные представляются в виде диаграмм персистентности. Сравнение диаграмм осуществляется с использованием метрики Вассерштейна, а кластеризация проводится алгоритмом k-средних после снижения размерности методом многомерного масштабирования (MDS) и сингулярного разложения (SVD). В результате выделено пять кластеров, отражающих индивидуальные стратегии поддержания равновесия: коррекция за счёт поясничного отдела, наклоны туловища, изменение положения рук, компенсация движением головы и стабильная поза без значимых отклонений. В отличие от классической стабилотрии, выявившей лишь два кластера, предложенный подход обеспечивает более тонкую и информативную стратификацию. Показана высокая воспроизводимость результатов при многократных запусках кластеризации и согласованность между видеоданными и стабильграфическими показателями (например, линейной скоростью центра давления). Особое внимание уделено влиянию оптических искажений, подчеркнута необходимость коррекции дисторсии для повышения точности анализа. Результаты подтверждают, что топологический анализ видеоданных позволяет не только количественно, но и качественно оценивать механизмы компенсации дисбаланса, что открывает перспективы для персонализированной диагностики и реабилитации в неврологии, спортивной медицине и геронтологии.

## ОБЩИЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИЗУЧЕНИИ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (ФРГМ И ГНТФ) В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС ВЗРОСЛОГО И ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

**М. Соколова<sup>1,2</sup>, М. Привалова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** В настоящее время активно изучается роль нейротрофинов в развитие заболеваний головного мозга. Существует мнение, что дефицит нейротрофинов может способствовать прогрессированию заболеваний ЦНС. Цель исследования: провести сравнительный анализ концентрации нейротрофина ФРГМ и ГНТФ в плазме крови пациентов с поражением ЦНС взрослого и детского возраста.

**Материалы и методы.** На базе ГАУЗ «Хоспис (детский)» в Санкт-Петербурге и госпитале ветеранов войн Санкт-Петербург за период с 2018 по 2023 годы было обследовано 80 пациентов в возрасте от 10 лет до 70 лет. Контрольную группу составляли 30 здоровых человек, из которых 15 были в возрасте до 18 лет (средний возраст 13,8 лет) и 15 человек старше 18 лет (средний возраст 25,6 лет). Первую группу (n = 40) составили пациенты детского возраста с поражением головного мозга и

диагнозом ДЦП различной степени выраженности. Вторая группа представлена пациентами взрослого возраста ( $n = 40$ ) с диагнозом - ОНМК. Определение уровня ФРГМ и ГНТФ проводили иммуноферментным методом в образцах плазмы крови. Пороговые величины определения ФРГМ-20 пг/мл и ГНТФ – 5 пг/мл. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждения: у пациентов 1-й группы двигательные расстройства наблюдались в виде спастического тетрапареза, в сочетании с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (22%), экстрапирамидным (26%), псевдобульбарным (58%) и судорожным синдромом (87%). Все дети 1-й группы имели выраженную задержку психомоторного и речевого развития, по шкале (EDSS) имели индекс инвалидизации – 9. Пациенты 2-ой группы имели различную степень выраженности центрального паралича. Выявлено, что уровни нейротрофинов ФРГМ и ГНТФ в первой и второй группах статистически значимо отличаются от концентраций ФРГМ и ГНТФ в контрольной группе ( $p < 0,005$ ). Концентрации ФРГМ и ГНТФ в плазме крови у пациентов первой и второй группы статистически достоверных различий не имела.

Вывод. Анализ данных проведенного лабораторного исследования уровней нейротрофинов в плазме крови пациентов с поражением ЦНС выявил сложность пептидной регуляции нервной системы на фоне текущего патологического процесса.

## **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

**М.В. Соловьев, А.О. Крипак**

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия*

Цель исследования: оценить характер изменения базального тонуса и реактивности вегетативной нервной системы (ВНС) по результатам изучения вариабельности сердечного ритма у лиц с заболеваниями пищеварительной системы.

Методы исследования: обследовано 28 амбулаторных полиморбидных пациентов гастроэнтерологического профиля в возрасте 19 – 72 лет (средний возраст  $41,6 \pm 2,8$  года, 17 мужчин, 11 женщин) с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в различных сочетаниях. Группу контроля составили 35 здоровых добровольцев в возрасте 18 – 69 лет. Диагноз патологии ЖКТ у лиц группы исследования устанавливался на основании комплексного обследования. В качестве дополнительного метода диагностики состояния вегетативной нервной системы всем испытуемым выполнялось исследование вариабельности ритма сердца с использованием МДС «Валента».

Результаты: на первом эпизоде пробы основная группа характеризовалась статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением по сравнению с контролем следующих показателей: СКО ( $0,05 [0,03; 0,07]$  и  $0,06 [0,05; 0,07]$ , соответственно,  $p < 0,05$ ), вариации ( $5,5 [4; 8]$  и  $7 [7; 8]$ ), МБВ ( $183,5 [95,0; 455,8]$  и  $395,0 [279,0; 1114,0]$ ), ММВ 2 типа ( $87,0$





[32,3; 169,3] и 127,0 [90,0; 314,0]), СКО для разности RR (21,0 [16,0; 37,0] и 36,0 [26,0; 57,0]) и pRR50 (0,5 [0; 7,3] и 6,0 [2,0; 14,0]); повышением по сравнению с контролем коэффициента монотонности (235,0 [119,0; 498,3] и 168 [86,0; 245,0]), Амо (48,5 [41,0; 59,0] и 41,0 [33,0; 50,0]), ИН (135,5 [69,8; 317,3] и 94 [47; 139], соответственно,  $p=0,03$ ), ТИ (30,0 [18,8; 42,0] и 20,0 [15,0; 25,0]), и ширины базовой линии (468,0 [292,8; 655,3] и 312,0 [234,0; 390,0]). При проведении активной ортостатической пробы в группе исследования наблюдаются пониженные относительно контроля максимальные значения RR (0,82 [0,75; 0,89] и 0,90 [0,79; 0,99]), показателей асимметрии (0,20 [-0,1; 0,7] и 0,77 [0,38; 1,72]), эксцесса (2,51 [1,49; 3,84] и 3,38 [2,43; 7,01]), дифференциального индекса ритма (26,0 [22,0; 56,5] и 63,0 [53,0; 68,0]), повышение ИН (143 [82; 215,5] и 99 [63; 156]) и коэффициента монотонности (198,0 [127,0; 312,5] и 138,0 [88,0; 208,0]). В третьем периоде пробы в основной группе по сравнению с контрольной наблюдалось более низкие значения МБВ (272,0 [140,5; 774,8] и 653,0 [285,0; 1070,0]), МВ 2 типа (67,5 [30,3; 180,0] и 158,0 [93,0; 226,0]), pRR50 (2,5 [0; 13,5] и 11,0 [4,0; 16,0]) и, напротив, более высокие показатели Амо (48,5 [33,3; 59,0] и 39,0 [30,0; 47,0]), ТИ (21,5 [16,5; 30,0] и 17,0 [13,0; 21,0]) и ШБЛ (335,5 [257,3; 467,8] и 265,0 [203,0; 328,0]).

Выводы: у пациентов с заболеваниями ЖКТ наблюдается повышение базального тонуса симпатической нервной системы и сужение возможностей адаптивного реагирования организма при предъявлении к нему физиологических повышенных требований, в частности, в условиях активной ортостатической пробы. Механизмы парасимпатической и надсегментарной компенсации измененных функций в восстановительном периоде у таких лиц характеризуются дезадаптивным ослаблением.

## **ВЛИЯНИЕ СЕРОВОДОРОДА И ОКСИДА АЗОТА НА СОКРАЩЕНИЯ ТОЩЕЙ КИШКИ КРЫСЫ В МОДЕЛИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

**Д.М. Сорокина, И.Ф. Шайдуллов, А.О. Чупова, Ф.Г. Ситдилов, Г.Ф. Ситдикова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) — распространенное функциональное расстройство ЖКТ, основными симптомами которого являются абдоминальная боль и изменения моторики кишечника. Среди ключевых факторов его развития выделяют стресс, желудочно-кишечные инфекции и висцеральную гиперчувствительность. Патофизиологию СРК связывают с дисфункцией толстой кишки, однако, существуют и предположения о вовлеченности отделов тонкой кишки в развитие данного заболевания. Известно, что сероводород оказывает расслабляющее действие на сократимость гладкомышечных клеток кишечника, через сигнальные пути CBS/H S может модулировать висцеральную чувствительность. Снижение концентрации H S может усиливать воспалительную реакцию. Целью

настоящего исследования являлась оценка влияния сероводорода на спонтанную сократительную активность тощей и толстой кишки крысы при моделировании синдрома раздраженного кишечника. В экспериментах регистрировали сокращения сегментов тощей и толстой кишки крыс длиной 7 мм на установке фирмы BiopacSystems, Inc. (США). Препарат омывался раствором Кребса при  $t=37^{\circ}\text{C}$ , с постоянной подачей карбогена. В качестве донора сероводорода использовался гидросульфид натрия (NaHS). В опытной группе, СРК индуцировали неонатальной материнской депривацией, вызывающая висцеральную гиперчувствительность у взрослых животных. В экспериментах использовался донор сероводорода (NaHS) в концентрации 200 мкМ, который к 10 минуте привел к снижению тонического напряжения до 76%, амплитуды до 43% и частоты спонтанных сокращений до 80% ( $n = 19$ ;  $p < 0.05$ ) в препаратах тощей кишки крысы относительно исходных значений. Аналогично, в препаратах толстой кишки наблюдались снижение тонического напряжения до 78%, амплитуды до 62% и частоты спонтанных сокращений до 65% ( $n = 12$ ,  $p < 0.05$ ) относительно начальных значений. При анализе влияния NaHS на спонтанную сократительную активность препаратов тощей и толстой кишки крысы в условиях моделирования СРК было выявлено отсутствие угнетающего эффекта NaHS в концентрации 200 мкМ, что свидетельствует о снижении чувствительности тканей кишечника к сероводороду. Поэтому было принято решение увеличить концентрацию вещества. При добавлении NaHS в концентрации 300 мкМ к препаратам тощей кишки происходило снижение тонического напряжения до 80%, амплитуды до 56% и частоты спонтанных сокращений до 26% ( $n = 8$ ,  $p < 0.05$ ). Аналогичным образом, в препаратах толстой кишки наблюдались снижение тонического напряжения до 78%, амплитуды до 76%, частоты до 44% ( $n = 8$ ,  $p < 0.05$ ). Таким образом, донор сероводорода оказывает угнетающее действие на спонтанную сократительную активность как тощей, так и толстой кишки крыс, при этом при моделировании СРК наблюдается снижение чувствительности гладкомышечных клеток кишечника к сероводороду, что требует увеличения концентрации вещества для достижения значимого эффекта. Это указывает на участие сероводорода и мишеней его действия в механизмах нарушения двигательной активности желудочно-кишечного тракта при СРК.

*Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета, грант «ПРИОРИТЕТ-2030»*



## ХРОНИЧЕСКИЙ ИЗОЛЯЦИОННЫЙ СТРЕСС И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ У НОРМОТЕНЗИВНЫХ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

М.Ю. Степаничев, Д.И. Мамедова, О.А. Недогреева, А.А. Квичанский,  
Л.В. Третьякова, Н. Гуляева

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии  
Российской академии наук, Москва, Россия

Хронический стресс - важный фактор, способствующий усилению патологических процессов в мозге. У человека хронический изоляционный стресс (ХИС) в раннем и/или позднем онтогенезе вызывает серьезные нарушения физического и психического здоровья. У животных наблюдаются сходные последствия, однако влияние ХИС на поведение и когнитивные процессы взрослых животных остается малоизученным. Целью работы было исследование эффектов ХИС на гиппокамп-зависимое обучение и память, морфологические особенности гиппокампа (ГИП) крыс и экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов в ГИП и фронтальной коре (ФК) самцов крыс нормотензивных линий Wistar (NWR) и WKY и гипертензивной линии SHR возрастом 10-13-мес. Когнитивные процессы оценивали, исследуя поведение крыс в лабиринте Барнс. По окончании подсчитывали плотность нейронов, астроцитов и микроглиоцитов в регионах CA1 и CA3 гиппокампа на срезах мозга после иммуногистохимической детекции белков GFAP (астроциты) и Iba1 (микроглия). Содержание транскриптов мРНК *Tnfa*, *Il-1b* и *Il-6* определяли методом ПЦР в реальном времени. Было показано, что индивидуальное содержание самцов крыс линий WKY, SHR и NWR в непрозрачных, тесных клетках с 10 по 13 мес. приводило к когнитивным нарушениям. В частности, поиску скрытого убежища в лабиринте Барнс хуже всего обучались изолированные крысы SHR. При тестировании памяти именно в этой группе крыс наблюдались наиболее выраженные нарушения. Изолированные крысы линий WKY и SHR не могли сформировать память о новом месте входа в убежище в процессе переучивания, демонстрируя снижение когнитивной подвижности. Анализ числа нейронов в дорсальном ГИП выявил межлинейные различия. Так, плотность нейронов в поле CA1 ГИП была значимо ниже у крыс NWR, чем у крыс WKY и SHR. В поле CA3 число нейронов выше у крыс линии WKY, чем у крыс линии SHR, при этом отличий от крыс NWR не было найдено. Анализ плотности астроцитов в исследованных полях ГИП не выявил различий между группами. Плотность микроглиальных клеток в поле CA1 была выше у крыс линии SHR по сравнению с крысами линии WKY. Отличий от крыс линии NWR также не было обнаружено. Не было выявлено эффектов ХИС на клеточную плотность в исследованных отделах ГИП. Исследование содержания мРНК генов, кодирующих цитокины, также выявило различия между генотипами. Так в контрольных группах уровни мРНК *Il-1b* и *Il-6* были выше в ГИП крыс WKY и SHR по сравнению с NWR. После изоляции эти различия в целом сохранялись. В ФК такие различия между генотипами наблюдали только для мРНК *Il-6*.

Изоляция повышала экспрессию мРНК *Tnfa* в ФК только крыс SHR. Таким образом, выявленные нарушения обучения и памяти у крыс не были связаны с

утратой нейронов ГИП или астро- и микроглиозом. Изоляция не приводила к выраженной утрате клеток. Были установлены зависимые от генотипа значимые различия в экспрессии генов провоспалительных цитокинов. У изолированных крыс линии SHR нарушения формирования пространственной памяти могли быть ассоциированы с усилением экспрессии ФНО- $\alpha$  в ФК.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 22-15-00132-П.*

## **ПОСТКОЛИТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В 5-НТ1А РЕЦЕПТОР-ЗАВИСИМОЙ НОЦИЦЕПТИВНОЙ АКТИВАЦИИ СЕРОТОНИН- И ГАМК-СИНТЕЗИРУЮЩИХ НЕЙРОНОВ БОЛЬШОГО И ДОРСАЛЬНОГО ЯДЕР ШВА КРЫСЫ**

**Б.М. Сушкевич, А.А. Михалкин, Л.Н. Гринкевич, О.А. Любашина**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Дисфункцию серотонинергической системы головного мозга традиционно рассматривают как один из факторов, способствующих патогенезу хронической абдоминальной боли при воспалительных заболеваниях кишки. Действительно показано, что кишечное воспаление вызывает нейропластические перестройки в большом (БЯШ) и дорсальном (ДЯШ) ядрах шва, являющихся ключевыми серотонин-синтезирующими болевыми центрами. Известно, что функциональную активность как серотониновых, так и взаимодействующих с ними несеротониновых, в частности, ГАМКергических клеток этих ядер регулируют серотониновые рецепторы 1А подтипа (5-НТ1А-R). Однако последствия вызываемых кишечным воспалением перестроек в БЯШ и ДЯШ для активации их серотонин- и ГАМК-синтезирующих нейронов при висцеральной ноцицепции, а также вклад в эти процессы 5-НТ1А-R остаются неясными. Целью исследования являлось изучение серотонин- и ГАМК-синтезирующей активностей в БЯШ и ДЯШ при болевой стимуляции кишки, а также роли в их модуляции 5-НТ1А-R в отсутствие кишечной патологии и после колита. Работа выполнена на анестезированных самцах крыс Вистар, здоровых и перенесших TNBS-индуцированный колит, с помощью иммуногистохимического анализа c-fos-, серотонин (5НТ-) и ГАМК (GAD67)-синтезирующей активностей в нейронах БЯШ и ДЯШ, реактивных к болевому колоректальному растяжению (КРР) без и после системного введения 5-НТ1А-агониста буспирона (4 мг/кг, в/м) или 5-НТ1А-блокатора WAY100635 (1.25 мг/кг, в/м), а также Вестерн блоттинга для определения количества 5-НТ1А-R в БЯШ и ДЯШ и микроэлектродной регистрации импульсной активности их КРР-реактивных нейронов *in vivo*. В БЯШ постколитных животных по сравнению со здоровым контролем был отмечен дефицит ноцицептивных серотонин- и ГАМКергической активностей, который усиливался при фармакологической активации 5-НТ1А-R и частично ослабевал при их блокаде. Эти изменения были ассоциированы с уменьшением локальной экспрессии 5-НТ1А-R и на системном уровне проявлялись в более интенсивном торможении импульсной активности нейронов БЯШ при КРР. Напротив, ДЯШ после колита, на фоне увеличения в нем



количества 5-HT<sub>1A</sub>-R, демонстрировал усиление ноцицептивной активации серотониновых нейронов при дефиците локальных ГАМКергических процессов, усугубляемом буспироном и устраняемом WAY100635. Эти изменения сопровождались усилением импульсных реакций нейронов ДЯШ на КРР. Выявленные постколитные 5-HT<sub>1A</sub>-R-зависимые перестройки могут ослаблять вклад БЯШ в серотонинергический антиноцицептивный контроль и усиливать степень проноцицептивных влияний ДЯШ на вышележащие структуры мозга, способствуя развитию кишечной гипералгезии и хронической абдоминальной боли.

*Исследование проведено при поддержке: "Российский научный фонд", грант 23-25-00151*

## **ГЕТЕРОРЕЦЕПТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ АНАНДАМИДА В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ ДИАФРАГМЫ МЫШИ**

**Е.О. Тарасова, О.П. Балезина**

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

В последнее время становится ясно, что эффекты эндоканнабиноидной (ЭК) системы в организме очень разнообразны [1]. Причиной этому может служить способность каннабиноидных СВ-рецепторов (СВ1 и СВ2- типа) вступать во взаимодействия с другими G-белок сопряженными рецепторами [1]. В центральных синапсах ЭК, а именно 2-арахидоноилглицерин (2-АГ) и арахидоноилэтаноламид (АЭА), оказывают ретроградное тормозное действие на экзоцитоз медиатора. Но в периферических моторных синапсах мышцы при действии анандамида происходит потенциация спонтанной секреции медиатора за счёт активации СВ1- типа рецепторов [2]. Потенциальный вклад СВ2-типа рецепторов в этом эффекте ещё не изучен, как и других G-белок сопряженных рецепторов терминали (КГРП, А2А-подтипа рецепторов к аденозину). Целью данной работы было изучение действия АЭА в моторных синапсах мышцы на фоне блокады СВ2, А2А, а также КГРП-рецепторов. Работа проводилась на изолированных нервно-мышечных препаратах диафрагмы мышцы. При помощи стандартного микроэлектродного метода регистрировали миниатюрные потенциалы концевой пластинки (МПКП) в 5 разных синапсах в контроле и затем в как можно большем количестве синапсов на фоне 1-2ч аппликации веществ. Обратный агонист СВ2-рецепторов AM630 (10 мкМ) приводил к стойкому увеличению амплитуды МПКП в моторных синапсах. Ранее нами было показано, что экзогенный АЭА (30 мкМ) вызывает значительный прирост частоты МПКП по сравнению с контролем. При действии АЭА (30 мкМ) на фоне AM630 также происходил прирост частоты МПКП и наблюдался собственный эффект обратного агониста СВ2-рецепторов в виде прироста амплитуды МПКП. Другими словами, ингибирование СВ2 рецепторов не предотвращает потенцирующее влияние экзогенного АЭА на спонтанную секрецию медиатора. Ингибирование А2А-подтипа рецепторов при помощи ZM241385 (1 мкМ) не приводило к изменению параметров

МПКП, но на его фоне не проявлялся прирост частоты МПКП под действием АЭА (30 мкМ). Ранее мы установили, что в моторных синапсах мыши URB597 (1 мкМ), ингибитор фермента деградации АЭА, приводит к приросту как частоты МПКП (как и экзогенный АЭА), так и амплитуды МПКП. Показано, что прирост амплитуды МПКП в моторных синапсах мыши может происходить за счёт 2-АГ, запускающего сложный молекулярный каскад с обязательным вовлечением КГРП-рецепторов. Поэтому мы решили проверить, как скажется блокирование КГРП-рецепторов при помощи КГРП8-37 (1 мкМ) на эффектах URB597 и не обнаружили изменений: всё также наблюдался прирост как амплитуды, так и частоты МПКП, как и при действии URB597 самого по себе. Таким образом, для реализации потенцирующего действия АЭА в моторных синапсах мыши требуется активация А2А-рецепторов, но, по всей видимости, активация КГРП и СВ2-рецепторов не является необходимым фактором.

1. Balezina O.P., Tarasova E.O., Bogacheva P.O. Biochem. 2024, 89 (10), pp. 1759-71.
2. Tarasova E.O., Khotkina N.A., Bogacheva P.O. et al. Biochem (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. 2021, 15 (4), pp. 395-405.

## **СИНХРОНИЗАЦИЯ ОБУСЛОВЛЕННЫХ АКТИВНОСТЬЮ БАРОРЕФЛЕКСА КОЛЕБАНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РИТМА СЕРДЦА: УСИЛЕНИЕ ПРИ ОРТОСТАЗЕ, НАРУШЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ**

**О.С. Тарасова<sup>1,2</sup>, А.С. Боровик<sup>1</sup>, Р.Ю. Жедяев<sup>1</sup>, В.А. Яшина<sup>2</sup>,  
В.О. Негуляев<sup>1</sup>, О.Л. Виноградова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации

– Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Барорефлекс является ключевым механизмом регуляции системного артериального давления (АД) по принципу отрицательной обратной связи. В результате медленной реакции сосудов на нервные влияния в этом контуре обратной связи возникают низкочастотные (НЧ) колебания общего периферического сопротивления сосудов и АД; частота таких колебаний у человека составляет 0.1 Гц, а у крыс – 0.4 Гц. В результате работы кардиохронотропного звена барорефлекса вторично к НЧ колебаниям АД возникают НЧ колебания частоты сердечных сокращений (ЧСС). Работа была направлена на проверку гипотезы, что степень синхронизации НЧ колебаний АД и ЧСС может служить показателем работы «спонтанного» кардиохронотропного барорефлекса при ортостатическом стрессе у человека или сходных изменениях гемодинамики у лабораторных крыс.

В исследованиях принимали участие молодые мужчины, у которых непрерывно регистрировали АД и ЧСС фотокомпенсационным методом. Условия гравитационной разгрузки моделировали с применением «сухой» иммерсии в течение 3 нед. Также были проведены эксперименты на крысах линии Вистар, в том числе при моделировании гравитационной разгрузки (вывешивание за хвост



длительностью 2 нед.). У животных АД регистрировали в бодрствующем состоянии через катетер в бедренной артерии. Далее с использованием комплексного вейвлет-преобразования Морзе проводили анализ НЧ колебаний АД и ЧСС и вычисляли индекс их фазовой синхронизации (ИФС).

У здоровых людей разгрузка барорецепторов и кардиопульмонарных рецепторов при переходе в положение ортостаза (60 град) сопровождалась повышением ИФС, что отражало перестройку работы барорефлекса (baroreflex resetting). Путем проведения «динамической» ортопробы (периодические изменения положения тела с горизонтального на вертикальное и обратно при длительности цикла от 1 до 12 мин.) было показано, что время перестройки барорефлекса при ортостазе составляет от 1 до 2 минут. Сходные изменения ИФС было выявлены у крыс при контролируемой кровопотере, во время которой изменения регуляции сердечно-сосудистой системы похожи на таковые при ортостазе у человека. При уменьшении объема циркулирующей крови на 15% ИФС НЧ колебаний АД и ЧСС постепенно увеличивался, но далее снижался при уменьшении объема крови на 30%. Как блокада вагусных влияний на сердце (у крыс), так и пребывание в условиях гравитационной разгрузки, которое также сопряжено с нарушением вагусной регуляции ЧСС (у крыс и человека), полностью предотвращали повышение ИФС при кровопотере и ортостазе.

Таким образом, ИФС НЧ колебаний АД и ЧСС может служить показателем барорефлекторной регуляции сердца, которая реализуется преимущественно в результате НЧ модуляции вагусных влияний. Важно, что способ оценки активности кардиохронотропного барорефлекса, основанный на вычислении ИФС, менее чувствителен к артефактам и применим для анализа записей АД и ЧСС меньшей длительности, чем традиционные методы, оценивающие соотношение амплитуды барорефлекторных колебаний АД и ЧСС.

*Исследование проведено при поддержке: "Программа фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН", грант FMFR-2024-0032*



## ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС АСТРОЦИТОВ КОРТЕКСА КРЫС WISTAR НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА «СЕМАКС»

О.Д. Телегина<sup>1</sup>, Е.Е. Куртова<sup>2</sup>, А.А. Абдыева<sup>2</sup>, С.Д. Кабиольская<sup>1</sup>,  
Е.А. Себенцова<sup>3</sup>, Л.Р. Горбачева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт", Москва

Перинатальная гипоксия является одной из основных причин нарушения развития центральной нервной системы, и может приводить к отложенным неврологическим и когнитивным нарушениям у новорожденного. В последних исследованиях было показано, что гипоксическое воздействие на ранних этапах развития организма может приводить к подавлению воспалительного ответа клеток нервной системы (Куртова Е.Е., 2025г.). Актуальным направлением исследований является поиск препаратов, модулирующих провоспалительный статус нервных клеток после перенесенной перинатальной гипоксии. Кандидатом на эту роль может выступать уже используемой в терапии инсультов синтетический гептапептид — аналог фрагмента АКТГ 4–10 – «Семакс». В связи с этим целью работы было исследование влияния препарата

«Семакс» и перинатальной гипоксии на провоспалительный статус первичной культуры астроцитов крыс. В ходе исследования новорожденных крысят-самцов Wistar возрастом 1 день делили на три группы: крысят двух опытных групп экспонировали в течение 2 часов при 8% кислорода, одной из которых предварительно вводили препарат «Семакс», а другой растворитель в аналогичном объеме. Контрольных животных после извлечения из гнезда содержали в аналогичных условиях, но при нормоксии: 37°C, 21% O<sub>2</sub>. Через сутки после воздействия из кортекса мозга животных получали первичные культуры астроцитов. Нейровоспаление моделировали *in vitro* с помощью липополисахарида (ЛПС, 100 и 1000 нг/мл) и тромбина (10, 50 и 100 нМ). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью MTT/WST-1 теста, а уровень нейровоспаления - секреции цитокинов (IL, TNF- $\alpha$ , ИФА) и оксида азота (реактив Грисса). Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPadPrism8. Результаты исследования показали, что перинатальная гипоксия индуцирует пролиферацию астроцитов, при этом эффекты используемых нами провоспалительных стимулов имели разнонаправленный характер. Если тромбин повышал пролиферацию астроцитов, которая имела более высокие значения в группе с гипоксией в сравнении с нормоксией, то ЛПС, напротив, снижал данный показатель относительно контроля, а воздействие гипоксии лишь незначительно приближало его к контролю. При этом гипоксия снижает ЛПС-вызванную провоспалительную секрецию IL- $\beta$ , TNF- $\alpha$  и NO. Предварительное введение «Семакса» новорожденным крысятам оказало нивелирующий эффект на



действие провоспалительных стимулов на астроциты, приближая исследуемые показатели к показателям контрольной группы. Таким образом, перинатальная гипоксия активирует пролиферацию астроцитов, но приводит к подавлению эндотоксин-вызванной провоспалительной активации астроцитов мозга, что может быть одним из механизмов изменения мозговых функций у новорожденных с перинатальной гипоксией. Интересно, что предварительное введение «Семакса» животным снижает эффекты ЛПС и тромбина, что может свидетельствовать о возможной протекторной роли препарата при сочетанном действии гипоксии и воспаления.

## **ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ В УСЛОВИЯХ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА**

**И.А. Топол, И.С. Полякова, А.В. Елыкова**

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия*

Актуальность. Адаптация студентов 1 и 2 курсов к условиям учебного процесса в Медицинском институте представляет собой сложный психофизиологический процесс, сопровождающийся значительным изменением компенсаторно-приспособительных механизмов организма, что может проявляться чрезмерной тревожностью, преждевременным утомлением и последующим резким психоэмоциональным истощением организма, особенно в период сдачи зачетов и экзаменов [1, 2]. Ключевым показателем уровня здоровья и его функциональных возможностей является физиологическое состояние сердечно-сосудистой системы (ССС). Именно ССС в первую очередь реагирует на стресс, а также становится одной из первых мишеней стресса [3]. Цель исследования. Оценка состояния функциональных показателей сердечно-сосудистой системы студентов 1 и 2 курсов в условиях психоэмоционального стресса (экзаменационной сессий). Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 60 студентов 1 и 2 курса специальности «Лечебное дело». С помощью опросников Ч.Д. Спилбергера — Ю.Л. Ханина и С. Коухена на определение стрессоустойчивости и уровня тревожности была сформированы 3 группы испытуемых: с высоким (группа 1), нормальным (группа 2) и низким (группа 3) уровнем тревожности. Также оценивали основные функциональные показатели сердечно-сосудистой системы: частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), определяли ударный (УО) и минутный объем кровообращения (МОК). Результаты исследования. Установлено, что у 78,5% студентов 1 и 3 группы признаки повышенной тревожности и психоэмоционального напряжения проявлялись еще в школе. За время обучения на 1 и 2 курсах в институте практически у половины из них (45,45 %) данные показатели участились и усилились. У 5,38% студентов проявления быстрой утомляемости появились на первом году

обучения. При оценке состояния ССС без воздействия стресса у большинства студентов ЧСС, САД, ДАД, УО и МОК находились в пределах нормы. Однако, в период сдачи зачетов и экзаменов у студентов 1-й группы такие показатели как ЧСС, УО и МОК были достоверно выше, чем у участников 2-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ). По уровню САД и ДАД значимых различий не выявлено. Заключение. Своевременное выявление психоэмоционального истощения у студентов 1 и 2 курсов в медицинском институте позволит спрогнозировать их адаптивное поведение на основе оценки индивидуальных особенностей организма, и определить механизмы предупреждения или уменьшения клинических проявлений и улучшения процесса обучения и дальнейшей профессиональной деятельности.

1. Карпенко Ю.Д. Фундаментальные исследования. 2011. № 9(2). С. 335-338.
2. Мокашева Е.Н., Мокашева Е.Н., Гребенникова И.В. Научное обозрение. Медицинские науки. 2022. № 6. С. 39-43.
3. Кривобокова В. А., Нургазина А. А. Безопасность и охрана труда. 2021. №3. С.23-25.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-КАРНИТИНА В КОМПЕНСАЦИИ ДЕКСАМЕТАЗОН-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ *m.tibialis anterior* КРЫС**

**В.В. Труш**

ФГБОУ ВО "Донецкий государственный университет", Россия

Целью работы явилось изучение в экспериментах на крысах эффективности L-карнитина (L-CAR, "Элькар", "Пикфарма", 100 мг/кг/сутки, в/б) в компенсации электрофизиологических нарушений скелетной мышцы быстрого типа (*m. tibialis anterior*), вызванных дексаметазоном (ДМ, KRKA, 0,25 мг/кг/2-е суток, в/б, на протяжении 10, 30 и 60 дней). Электрофизиологические параметры *m. tibialis anterior* оценивали на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг) с помощью стимуляционной электромиографии при разных частотах стимуляции малоберцового нерва (0,2, 4, 30 и 70 имп/с). Введение L-CAR в комплексе с ДМ предотвратило типичное для ДМ-групп уменьшение массы мышцы и количества активируемых ее двигательных единиц, снижение амплитуды М-ответов на фоне их полифазии. У 30-60% особей, получавших ДМ+L-CAR, наблюдалось выраженное облегчение синаптической передачи (превышающее 30% от амплитуды 1-го М-ответа в серии) при оптимальной частоте (30 имп/с) стимуляции нервно-мышечного аппарата на фоне не уменьшенной, как у животных ДМ-группы, а нормальной и даже увеличенной амплитуды М-ответов (на 94-59% спустя 10 и 60 дней введения пары препаратов,  $p < 0,05$  относительно контроля). Кроме того, для животных ДМ+L-CAR-групп не было характерно типичных для ДМ-групп гораздо более существенного, чем у контроля, посттетанического облегчения на фоне сниженной амплитуды 1-го М-ответа в серии. Все эти факты указывают в пользу отсутствия типичной для ДМ-групп исходной заблокированности синапсов при комплексном применении ДМ с L-CAR. Применение L-CAR в комплексе с ДМ существенно снизило



(с 30% до 5%) частоту встречаемости патологически значимой депрессии синаптической передачи (превышающей 25% от амплитуды 1-го М-ответа в серии) при оптимальной частоте стимуляции (30 имп/с) нервно-мышечного аппарата. В то же время спустя 30 и 60 дней комплексного применения ДМ с L-CAR наблюдалось более выраженное, в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ), снижение амплитуды М-ответов при высокочастотной стимуляции (70 имп/с) малоберцового нерва относительно исходного уровня, указывающее в пользу снижения лабильности синапсов. В случае субхронического (30-60 дней) применения ДМ с L-CAR у 50-30% особей регистрировалась сниженная надежность синаптической передачи при низкочастотной стимуляции (4 имп/с) нервно-мышечного аппарата. Данный факт на фоне признаков сниженной лабильности синапсов, но при этом отсутствия признаков их исходной заблокированности, указывает в пользу постсинаптических нарушений у части животных, субхронически получавших пару препаратов. Таким образом, L-карнитин в дозе 100 мг/кг/сутки, эквивалентной умеренной терапевтической для человека (1,5 г/сутки), в модельных экспериментах на животных проявил достаточно высокую эффективность в компенсации электрофизиологических проявлений дексаметазон- индуцированной миопатии.

## СТАБИЛИЗИРУЮЩАЯ РОЛЬ МЕМБРАННОГО ХОЛЕСТЕРИНА В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО СИНАПСА

А.Д. Тупицына<sup>1,2</sup>, А.И. Маломуж<sup>1,3</sup>, А.М. Петров<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский федеральный университет, Казань, Россия

<sup>3</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева — КАИ,  
Казань, Россия

<sup>4</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Холестерин является ключевым структурным компонентом плазматической мембраны, определяющим формирование липидных микродоменов, в которые интегрированы разнообразные сигнальные и транспортные белки. Плазматическая мембрана нервного окончания и постсинаптическая мембрана скелетного мышечного волокна, включая области Т-трубочек, особенно богаты холестерином. При этом, роль мембранного холестерина в периферическом синапсе млекопитающих все еще не изучена. В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка функционального состояния нервно-мышечного синапса в условиях снижения уровня мембранного холестерина.

Исследование проводили на изолированном нервно-мышечном препарате диафрагмы мышцы с использованием методов электрофизиологии и флуоресцентного имиджинга. Снижение уровня мембранного холестерина достигалось кратковременной (20 мин) аппликацией метил- $\beta$ -циклодекстрина (M $\beta$ CD). Согласно

данным флуоресцентного анализа, плазматическая мембрана нервно-мышечного препарата «теряет» при аппликации МβCD (30 мМ) порядка 40% холестерина. При этом отмечается значительное увеличение уровня спонтанной квантовой секреции ацетилхолина на  $231\% \pm 47\%$ , что частично устранялось при блокаде L-типа кальциевых каналов (нитрендипин, 5 мкМ). Однако, полное устранение влияния МβCD отмечалось только в присутствии селективного блокатора ванилоидных TRPV1 каналов (А-784168, 10 мкМ). Параллельно с пресинаптическими изменениями, экстракция мембранного холестерина вызывала выраженную деполяризацию мышечного волокна на 39%. Причём оба эффекта имели дозозависимый характер. МβCD-индуцированная деполяризация частично устранялась блокадой L-типа кальциевых каналов (нитрендипин, 5 мкМ), ванилоидных TRPV1 каналов (А-784168, 10 мкМ) и рутением красным (5 мкМ), способным инактивировать как ваниллоидные, так и механочувствительные пьезо-каналы. Связь снижения уровня мембранного холестерина и повышения содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме мышечных волокон было подтверждено и с помощью кальциевого имиджинга. Кроме того, было подтверждено и нарушение целостности мембраны мышечного волокна после экстракции холестерина.

Таким образом, снижение уровня мембранного холестерина приводит к нарушению баланса кальциевого гомеостаза как в пре-, так и постсинаптическом компартментах нервно-мышечного соединения. Ключевыми «игроками», опосредующими развитие кальциевого дисбаланса, являются L-тип кальциевых каналов, TRPV1 и, возможно, пьезо-каналы. Полученные результаты позволяют сформулировать следующее заключение: мембранный холестерин сдерживает избыточный приток кальция в пре- и постсинаптические компартменты, ограничивая избыточную спонтанную секрецию нейромедиатора и деполяризацию мембраны концевой пластинки.

## РЕГИСТРАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННЕГО ОПТИЧЕСКОГО СИГНАЛА КАК НЕИНВАЗИВНЫЙ СПОСОБ ОБНАРУЖЕНИЯ РД

К.Р. Тухватуллина<sup>1</sup>, Б.Р. Мингазов<sup>1</sup>, Р.Н. Хазипов<sup>1,2</sup>, А.Р. Насретдинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Средиземноморский институт нейробиологии, Марсель, Франция

Распространяющаяся деполяризация (РД) – феномен, сопровождающий ряд серьезных патологических состояний, таких как: эпилепсия, травматическое повреждение головного мозга, ишемия и др. Показано, что РД имеет важную клиническую роль для мониторинга состояния пациента и последующего подбора терапевтических мероприятий. Диагностика РД с помощью традиционных методов имеет ряд ограничений из-за анатомических преград между местом регистрации электрофизиологического сигнала и очагом его генерации. Поэтому в настоящее время ведется активный поиск других методов обнаружения РД. Одним из



возможных вариантов может служить регистрация изменений внутреннего оптического сигнала (ВОС).

Целью исследования является определить возможность использования методов ВОС для обнаружения и последующего анализа РД.

Для регистрации электрической активности мозга были использованы Ag/Cl-проводочные электроды, расположенные на поверхности коры мозга/черепа/кожи головы крысы. РД вызывались внутрикортикальной инъекцией 100 mM раствора KCl. В системе регистрации ВОС использовались инфракрасные светодиоды под головой животного и лабораторная видеокамера. РД надежно регистрировались с помощью системы ВОС с поверхности мозга, черепа и кожи как видимое распространяющееся изменение яркости участка вследствие изменения светопроницаемости тканей. Наличие РД подтверждалось присутствием характерных признаков при регистрации электрофизиологического сигнала и ВОС с поверхности мозга (скорость проведения РД на ВОС, паттерн РД при электрофизиологической регистрации). При анализе ВОС во всех трех случаях, обнаруживалось 3 фазы, условно обозначенные как первая негативная (Н1), первая позитивная (П1), вторая негативная (Н2). Значения амплитуд описываются скоростью изменения яркости пикселя ( $d(\Delta F/F)/dt$ ), и с кожи составили: - 0.021 [-0.018 ... -0.034] для фазы Н1, 0.012 [0.02 ... 0.005] для фазы П1 и -0.005 [0.005 ... - 0.012] для фазы Н2 (n=9). В то же время, при регистрации ВОС с черепа и с поверхности мозга наблюдались следующие значения: в фазе Н1: -0.045 [-0.042 ... -0.055]; П1: 0.044 [0.062 ... 0.031]; Н2: -0.021 [-0.005 ... -0.024] (n=5); и Н1: -0.051 [-0.054 ... - 0.049]; П1: 0.052 [0.058 ... 0.05]; Н2: -0.02 [-0.01 ... -0.025] (n=4) соответственно. Разница полученных данных в трех случаях объясняется влиянием количества и толщины анатомических слоев на суммарную светопроницаемость.

В нашей работе впервые показана возможность надежного обнаружения РД через кожу головы лабораторных животных с помощью ВОС в условиях проходящего света. При сравнении значений амплитуд всех трех фаз РД на ВОС обнаруживались различия, связанные с локализацией области регистрации ВОС. Соответственно, наблюдаемая амплитуда ВОС была наименее выражена при регистрации через кожу голову. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о возможности обнаружения РД неинвазивным способом с помощью регистрации ВОС, которая может стать перспективным направлением для применения в клинической практике. *Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 24-75-10054*

## СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ В УСЛОВИЯХ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЕ

Н.С. Федоров<sup>1</sup>, Ю.Г. Одношивкина<sup>1,2</sup>, Г.Ф. Закирьянова<sup>1,3</sup>,  
А.М. Петров<sup>1,2</sup>, А.И. Маломуж<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>4</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева — КАИ,  
Казань, Россия

Общеизвестно, что холестерин является неотъемлемой составляющей плазматической мембраны любой клетки. Именно данный липид является основным материалом для формирования так называемых «липидных плотиков», микродоменов мембраны, насыщенных интегральными как рецепторными, так и транспортными белками. В связи с этим, уровень холестерина в мембране крайне важен не только для клеток нервной системы, но и для мышечных волокон, где он может быть вовлечен в электромеханическое сопряжение. Ранее было показано, что уменьшение содержания холестерина в клеточной мембране приводит к снижению силы сокращения, а терапия препаратами группы статинов имеет наиболее часто встречающийся побочный эффект, связанный с ухудшением функционирования мышечной системы.

Цель настоящего исследования – анализ сократительной активности скелетной мускулатуры при снижении уровня холестерина в плазматической мембране *ex vivo* и *in vivo* и установление в системе «нерв-мышца» наиболее чувствительного звена к изменению уровня холестерина.

Эксперименты выполняли на нервно-мышечном препарате полудиафрагмы мышцей с соблюдением всех общепринятых биоэтических норм и использованием методов тензометрии. Для снижения уровня холестерина *ex vivo* использовали метил- $\beta$ -циклодекстрин (М $\beta$ CD; 20 мин.), тогда как для уменьшения холестерина *in vivo* использовали уже отработанную модель хронического потребления с питьем животными аторвастатина (40 мг/л; 1 мес.), ингибирующего синтез холестерина. Регистрировали как не прямые (стимуляция двигательного нерва), так и прямые (стимуляция мышечных волокон в условиях блокады нервно-мышечной передачи) мышечные сокращения.

Воздействие М $\beta$ CD (1 мМ) не оказало заметного влияния на сократительные ответы как на прямую, так и на не прямую стимуляцию. Однако М $\beta$ CD в более высокой концентрации (10 мМ) уже значительно снизил силу сокращений, вызванных стимуляцией диафрагмального нерва, при этом не оказывая влияния на сокращения при прямой стимуляции. Подтверждение эти данные получили и в модели со снижением холестерина *in vivo* за счет применения аторвастатина, что снижает уровень мембранного холестерина в той же мере, что и 10 мМ М $\beta$ CD. В данном случае





также отмечалось уменьшение амплитуды сократительной активности только при непрямой стимуляции. Это сопровождалось снижением пиковой скорости инспирации – показателя силы сокращения диафрагмы во время вдоха. Необходимо отметить, что увеличение концентрации МβCD до 30 мМ (удаляющей более 1/3 холестерина из мембран) в экспериментах *ex vivo* привело к драматическому падению силы сокращений и при прямой стимуляции.

Таким образом, истощение пула мембранного холестерина подавляет сократительную функцию в первую очередь за счет нарушения нервно-мышечной коммуникации, тогда как сократимость мышечных волокон остается относительно устойчивой к снижению уровня холестерина в мембране. Тем не менее, падение содержания мембранного холестерина в мышечном волокне ниже определенного уровня также приводит к нарушению сократительного акта.

## ИЗМЕНЕНИЕ БАРЬЕРНЫХ ФУНКЦИЙ ТОЩЕЙ КИШКИ КРЫСЫ ПРИ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ ЛИПИД-УПОРЯДОЧЕННОЙ ФАЗЫ ПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ

**А.А. Федорова**

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

В рамках современных исследований функций тканевых барьеров важную роль играет изучение возможной модуляции белков, обеспечивающих селективную проницаемость для органических и неорганических молекул, их липидным микроокружением. Предполагается, что в эпителии кишки белки плотных контактов – клаудины, контролирующие запуск различных сигнальных путей, обладают способностью к олигомеризации и образованию кластеров, а также уникальным молекулярным окружением, которое изучено относительно слабо. Одним из инструментов для изучения роли липидного микроокружения в регуляции функций белков плотных контактов является метил-бета-циклодекстрин (МбЦД), который способствует дестабилизации липид-упорядоченной фазы мембраны за счет удаления холестерина. В культуре клеток кишки Сасо-2 было показано, что МбЦД способствует изменению уровня клаудинов. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные относительно модуляции липидным микроокружением белков плотных контактов и барьерных функций в ткани кишки. Таким образом, цель – исследование роли МбЦД в модуляции барьерных функций, а также уровня белков плотных контактов тощей кишки крысы. В работе были использованы самцы крыс Вистар (180 г). Образцы тканей тощей кишки (n=6) были установлены в камеру Уссинга, МбЦД был добавлен с базолатеральной стороны эпителия (конечная концентрация в камере 10 мМ), ток «короткого замыкания» и трансэпителиальное сопротивление (ТЭС) оценивали в течении 60 мин инкубации. После регистрации в камере Уссинга тощая кишка была заморожена для исследования уровня белков плотных контактов (клаудин-1, -2) методом Вестерн-блот. МбЦД вызывал достоверное снижение ТЭС

по сравнению с контролем через 5 минут, что демонстрирует динамику ответа на данное вещество эпителиального барьера тощей кишки и функции плотных контактов. Одновременно с этим было обнаружено, что изменение величины тока «короткого замыкания» происходит только с 30-й минуты инкубации с МБЦД. Исследование уровня белков плотных контактов показало, что МБЦД вызывает достоверное снижение уровня клаудина-1, ограничивающего парацеллюлярную проницаемость эпителия тощей кишки ( $p < 0.05$ ). Уровень клаудина-2, образующего пору для воды и малых катионов, при действии МБЦД не изменяется. Полученные данные свидетельствуют, что МБЦД приводит к изменению барьерных функций эпителия тощей кишки, возможно, связанное с уменьшением уровня клаудина-1. Можно предположить, что изменение упорядоченности липидной фазы мембраны биологически активными соединениями, в том числе эндогенного происхождения, служит фактором модуляции проницаемости тканевого барьера.

## НОВЫЕ КОРРЕЛЯТЫ ОСТРОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

**А.О. Федянин<sup>1,2</sup>, В.Ю. Куваева<sup>1</sup>, Я.Р. Бравый<sup>1</sup>, В.Е. Ковансков<sup>1</sup>, К. Мутиг<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Научно-технологический университет "Сириус", Россия

<sup>2</sup>Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

<sup>3</sup>«ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия

Экстремальные физические нагрузки в спорте, такие как ультрамарафон или триатлон, связаны с повышенным риском острого поражения почек (ОПП). Известные патофизиологические механизмы ОПП включают в себя гипоксический и метаболический стресс почек в связи с дегидратацией и вазоконстрикцией, а также рабдомиолиз с поражением клубочкового фильтра миоглобином. Мы провели расширенный анализ крови и мочи участников ультрамарафонов и триатлонов с целью выявления новых диагностических и прогностических показателей ОПП. В исследовании приняли участие 42 мужчины и 14 женщин. Средний возраст участников составил  $40 \pm 7$  лет. Забор мочи и крови производились непосредственно до старта, на финише и через 24-48 часов периода восстановления. Средняя скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижалась на 14% после прохождения дистанции. Среднее значение концентрации миоглобина в плазме в крови повысилось более чем в 25 раз, но данное повышение не коррелировало со снижением СКФ. Из всех измеренных параметров только уровень мочевины в крови показал статистически значимую корреляцию с СКФ: повышение уровня мочевины в крови было связано с менее выраженным снижением СКФ. Среди участников исследования был выявлен один случай ОПП на финише по критериям KDIGO (Kidney Disease Improved Global Outcome), предрасполагающим фактором риска мог служить возраст (62 года). Через 24 часа после финиша признаки ОПП наблюдались уже у 5 человек. На наш взгляд, полученные результаты свидетельствуют о необходимости включения расширенной



оценки биохимических показателей крови и мочи в протокол медико-биологического сопровождения спортсменов, участвующих в соревнованиях с экстремальными по объему и частоте нагрузками. Таким образом, острое поражение почек является весьма актуальной проблемой у спортсменов и требует дальнейшего детального изучения.

*Результаты получены при финансовой поддержке проекта, реализуемого в рамках государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научно-технологическое развитие федеральной территории «Сириус», грант Соглашение № 29-03 от 07.07.2025*

## **КАК ЦГМФ И ЦАМФ В ТЕМНОТЕ И НА СВЕТУ РЕГУЛИРУЮТ РАБОТУ КАСКАДА ФОТОТРАНСДУКЦИИ В ФОТОРЕЦЕПТОРАХ ПОЗВОНОЧНЫХ**

**М.Л. Фирсов**

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова  
Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Каскад фототрансдукции превращает энергию фотона в электрический ответ фоторецептора позвоночных. Уникальная особенность каскада – очень широкий динамический диапазон, обеспечивающий возможность детекции фотонов величиной в диапазоне нескольких порядков интенсивности света. Основным вторичным мессенджером каскада является цГМФ, а широкий диапазон достигается за счет развитой системы кальциевых обратных связей. Кроме кальция, возможное участие в регулировке каскада фототрансдукции в виде тонкой подстройки параметров его работы, принимает цАМФ. Об этом свидетельствует, в частности, наличие у большинства ключевых белков каскада сайтов фосфорилирования РКА, а также экспериментальное подтверждение наличия такой регулировки в отношении родопсинкиназы GRK1. Мы разработали технологию криофиксации образцов ткани сетчатки со скоростью, достаточной для измерения быстрой внутриклеточной динамики cAMP и cGMP в ответ на световые стимулы. Наша установка для криофиксации позволяет автоматически фиксировать образцы сетчатки с задержкой не более 80 мс, изолировать слой внешних сегментов с помощью криотома, а затем анализировать содержание сигнальных метаболитов в этом моногенном клеточном образце. Мы показали, что цАМФ в наружном сегменте палочки амфибии достоверно изменяется за время развития фотоответа (Chernyshkova et al., 2024) и, следовательно, может оказывать регулирующее воздействие на параметры фоторецепторного ответа. Предварительные данные измерения цГМФ показывают, что вопреки общепринятой схеме, тотальный (свободный + связанный) цГМФ показывает бифазную динамику и увеличивается после короткой фазы падения. В докладе будут обсуждены возможные молекулярные механизмы, лежащие в основе наблюдаемой динамики цАМФ и цГМФ, и их кооперация в обеспечении высокой эффективности и пластичности зрительного восприятия.

## ВЛИЯНИЯ БЛОКАДЫ ПОДТИПОВ $\alpha_2$ -АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИЗОЛИРОВАННОГО ПО ЛАНГЕНДОРФУ СЕРДЦА КРЫСЫ

Л.И. Хисамиева, А.М. Купцова, И.И. Хабибрахманов, А.М. Садыков,  
Н.И. Зиятдинова, Т.Л. Зефилов

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

$\alpha_2$ -адренергические рецепторы ( $\alpha_2$ -АР) находятся на пресинаптических мембранах адренергических волокон, а также в периферической и центральной нервной системе, и обнаружены в сарколемме сердечных миоцитов. Существуют 3 подтипа  $\alpha_2$ -АР:  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  и  $\alpha_{2C}$ , которые были выявлены с помощью иммуноблотинга в сердечной ткани крыс. Уровни мРНК всех 3 подтипов  $\alpha_2$ -АР в обоих предсердиях и левом желудочке не показывают значительных различий. Известно, что  $\alpha_2$ -АР располагаются в гладких мышцах сосудов, на пресинаптических мембранах адренергических волокон и на постсинаптических мембранах кардиомиоцитов. В связи с этим, изучение наличия и функциональной роли  $\alpha_2$ -АР в сердце человека и животных является актуальной темой для научных исследований. Понимание роли различных подтипов  $\alpha_2$ -АР может помочь уточнить их вклад в регуляцию сердечных функций. Целью данного исследования является анализ воздействия селективной блокады  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - и  $\alpha_{2C}$ -АР с использованием RX-821002, JP-1302 и гидрохлорид имилоксана, на функциональные характеристики изолированного сердца крыс. Эксперименты проводились на белых беспородных лабораторных крысах 20 недельного возраста. Для наркотизации использовался 25% раствор уретана в дозе 800 мг/кг массы животного. Перфузию изолированного по Лангендорфу сердца через аорту осуществляли раствором Кребса-Хензелята при постоянных значениях температуры и давления. Параметры регистрировались с помощью программы "LabChart8". В качестве селективного блокатора  $\alpha_{2A/D}$ -АР использовался препарат RX821002,  $\alpha_{2C}$ -АР - JP-1302,  $\alpha_{2B}$ -АР - гидрохлорид имилоксана. Изучалось влияние каждого блокатора в концентрациях  $10^{-9}$  -  $10^{-6}$  М. Достоверность результатов оценивался по t-критерию Стьюдента. Минимальная концентрация RX-821002 не влияла на параметры сердечной деятельности.  $\alpha_{2A/D}$ -АР в концентрациях  $10^{-8}$  -  $10^{-6}$  М проявлял положительный инотропный эффект. RX-821002 оказывал как положительный, так и отрицательный хронотропный эффект в зависимости от концентрации. Селективный антагонист JP-1302 демонстрировал отрицательный инотропный и хронотропный эффекты в исследуемых концентрациях. Имилоксана гидрохлорид оказывал отрицательные инотропный и хронотропный эффекты, при этом положительный инотропный эффект наблюдался при  $10^{-6}$  М, а положительный хронотропный – при  $10^{-7}$  М. Блокада подтипов  $\alpha_2$ -АР оказывает различные эффекты на инотропную и хронотропную функцию сердца взрослых крыс. Результаты подтверждают значительную и самостоятельную роль разных подтипов данных рецепторов в регуляции функции сердца.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).*



## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ МЫШЦЫ МЫШИ

**В.Ф. Хузахметова, А.Н. Цендевицкий, Ю.Г. Одношивкина, Г.В. Сибгатуллина,  
С.А. Дмитриева, А.А. Пономарева, А.Р. Токмакова, В.В. Сальников, Э.А. Бухараева**

*Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра  
Российской академии наук, Казань, Россия*

С возрастом мышечная система теплокровных претерпевает множество изменений и становится уязвима к мышечной атрофии. Дыхательная мышца диафрагма работает на протяжении всей жизни, и при старении могут развиваться дегенеративно-дистрофические изменения, которые оказываются критичными при физических нагрузках и стрессе. Исследования возрастных изменений параметров нервно-мышечной передачи на диафрагмальной мышце мышей в возрасте 3, 12 и 24 месяцев были проведены с использованием разнообразных методов: электрофизиологическая микроэлектродная регистрация биопотенциалов, электронная микроскопия, биохимический анализ, миография, плетизмография. Результаты наших исследований показали, что проявление возрастных изменений в морфологии дыхательной мышцы диафрагмы происходит постепенно, и наиболее ярко выражены у животных в возрасте 24 месяцев. С помощью электронной микроскопии было показано, что изменяется расположение миофибрилл, увеличивается количество липидных пятен. С возрастом синаптические везикулы распределяются более диффузно, а их число уменьшается. Происходит увеличение длины саркомеров за счет увеличения I-диска. Сеть митохондрий усложняется, но при этом уменьшается число самих митохондрий. Уменьшается количество гранул гликогена. Снижается иммуноэкспрессия белка синапсина, участвующего в процессе освобождения ацетилхолина.

С увеличением возраста растет скорость проведения потенциала действия по двигательному нерву, увеличивается квантовый состав потенциалов концевой пластинки и интенсивность спонтанной секреции. При этом не изменяется асинхронность вызванной секреции. При высокочастотной стимуляции увеличивается амплитуда сокращений у животных в возрасте 12 месяцев, однако наблюдается снижение амплитуды сокращений при увеличении частоты стимуляции на более поздних возрастах.

С возрастом сокращается кровоснабжение легких, в стенках сосудов развивается фиброз, снижается резервный объем вдоха и выдоха, уменьшается жизненная емкость легких. Окислительное повреждение белков при старении возникает преимущественно в метаболических ферментах и митохондриальных белках. Установлено, что у мышей по мере увеличения их возраста от 3 до 24 месяцев повышается уровень перекисного окисления липидов, увеличивается содержание пероксида водорода и снижается активность супероксиддисмутазы. Окислительный стресс, развивающийся с возрастом, способствует повреждению клеточных структур. Наиболее активно эти процессы проявляются в скелетных мышцах, в том числе и в диафрагме. Описанные разнонаправленные морфологические и функциональные изменения нервно-мышечного и сократительного аппарата отражают

адаптационные и компенсаторные процессы, призванные замедлить наступление дисфункции нервно-мышечной системы при старении.

Работа поддержана частично грантом РНФ, грант 23-15-00124

## ПРОТЕОМНЫЙ АНАЛИЗ НАРУЖНЫХ СЕГМЕНТОВ ФОТОРЕЦЕПТОРОВ СЕТЧАТКИ ЖАБЫ *Bufo bufo*

О.В. Чернышкова<sup>1</sup>, С.В. Шабельников<sup>2</sup>, М.Л. Фирсов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова

Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Каскад фототрансдукции обеспечивает способность фоторецепторов воспринимать свет в широком диапазоне интенсивностей без насыщения. Центральным элементом этого сигнального пути является цГМФ, выполняющий роль вторичного мессенджера, тогда как кальциевый обратный контроль служит ключевым механизмом его регуляции. В то же время, накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о возможном участии цАМФ в модуляции фототрансдукционного каскада. Известно, что уровень цАМФ в фоторецепторах изменяется в ответ на световую стимуляцию [1], что предполагает его потенциальную роль в дополнительной регуляции сигнальных процессов. Однако, конкретные белки, вовлечённые в цАМФ-зависимую передачу сигнала в фоторецепторах, остаются малоизученными, в первую очередь из-за ограниченной чувствительности традиционных методов визуализации.

Цель настоящего исследования — с использованием методики селективного отбора наружных сегментов фоторецепторов сетчатки жабы *Bufo bufo*, определить белковый состав, связанный с каскадом фототрансдукции, уделяя особое внимание компонентам, потенциально вовлечённым в цАМФ-зависимую регуляцию сигнала.

Сетчатка, извлеченная из глазного бокала жабы, замораживается при помощи ранее разработанного метода быстрой криофиксации, после чего образцы подвергаются криостатной нарезке. Во время секционирования собираются исключительно наружные сегменты фоторецепторов, что обеспечивает селективную изоляцию интересующей клеточной субфракции. Идентификация белкового состава производится с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, сопряжённой с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ–МС/МС). Экспериментальные масс-спектры сопоставляются с референтной базой данных белков.

В результате анализа были идентифицированы белки, участвующие в цГМФ-зависимом каскаде фототрансдукции, включая фосфодиэстеразу-6, гуанилатциклазу-2 и другие ключевые компоненты сигнального пути. Обнаружение этих белков подтверждает селективность и воспроизводимость применённой методики изоляции наружных сегментов фоторецепторов. Помимо этого, в образцах были выявлены





белки, задействованные в цАМФ-зависимом сигнальном каскаде, такие как цАМФ-зависимая протеинкиназа и белок, ассоциированный с аденилатциклазой.

Полученные данные подтверждают, что разработанная методика селективного отбора наружных сегментов фоторецепторов в сочетании с ВЭЖХ–МС/МС-анализом позволяет достоверно идентифицировать белки, участвующие в каскаде фототрансдукции. Обнаружение как компонентов цГМФ-зависимого пути, так и белков, связанных с цАМФ-сигнализацией, указывает на возможное пересечение этих сигнальных систем в наружных сегментах фоторецепторов. Выявленные результаты создают основу для дальнейшего исследования роли цАМФ и сопряжённых с ним белков в регуляции каскада фототрансдукции.

1. Chernyshkova O., Erofeeva N., Meshalkina D., Balykina A., Gambaryan S., Belyakov M., Firsov M. J. Gen. Physiol. 2024, 156 (11), e202313530.

## **ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ БАДМИНТОНИСТОВ НА НАЧАЛЬНОМ И УЧЕБНО-ТРЕНИРОВОЧНОМ ЭТАПЕ**

**Н.Н. Чершинцева, А.А. Зверев**

*Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,  
Казань, Россия*

Значение проблемы адаптации в спорте обусловлено необходимостью организму приспосабливаться к физическим нагрузкам в относительно короткое время. Скорость наступления и длительность адаптации во многом определяют состояние здоровья и тренированность спортсмена. Процессы адаптации и восстановления особенно важны для юных спортсменов, так как их организм в стадии активного роста и развития требует индивидуального подхода к дозированию нагрузок и комплексного контроля. Современные представления о физиологических изменениях, происходящих в организме юных спортсменов в процессе роста, полового созревания и под воздействием тренировочных стимулов, на сегодняшний день остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших научных исследований. Цель исследования: изучить возрастные особенности реакции сердца бадминтонистов на функциональные пробы. Исследование проводили на базе ФГБОУ ВО «Поволжский ГУФКСиТ». В I группу вошли дети, в возрасте от 8 до 12 лет ( $n=31$ ); во II группу подростки, в возрасте от 13 до 16 лет ( $n=19$ ). Проводили постоянную регистрацию ЭКГ при функциональных пробах (1 проба - 20 приседаний; 2 проба – велоэргометрическая 1Вт/кг. от массы тела) с помощью установки PowerLab. Обработку производили с помощью встроенного модуля анализа ECG и HRV в программном обеспечении LabChartPro 8.0 (ADInstruments, Австралия). Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 12. По результатам исследования в обеих группах нагрузка (приседание) вызвала двухфазное изменение длительности R-R: в первые 20 сек. восстановления наблюдалась тахикардия ( $p<0.001$ ), которая к 40 сек. сменилась брадикардией.



Увеличение подъёма сегмента ST на 43% ( $p < 0.05$ ) наблюдалось лишь в I группе. В параметрах BCP изменился только показатель pRR50% на 85% ( $p < 0.05$ ). Во II группе наблюдалось уменьшение медианы на 16%, и увеличение CVRR на 80% ( $p < 0.05$ ). К 20 и 40 сек. частота LF волн уменьшалась, а HF волн увеличивалась ( $p < 0.01$ ). К 60 сек. восстановления частотные характеристики возвращаются к исходному значению. Велоэргометрическая нагрузка, вызывала изменение длительности R-R идентично нагрузке - приседание. Во II группе наблюдалось увеличение амплитуды зубца R на 15% ( $p < 0.01$ ), к 60 сек. В I группе изменения в параметрах BCP наблюдались изменения лишь в параметрах медианы и pRR50% ( $p < 0.01$ ). Во II группе на 40 сек. процесса восстановления наблюдалось, достоверное увеличение параметров BCP: SD Rare (66%), SDSD (96%), RMSSD (97%) и SD1 (96%) и уменьшение медианы на 12% ( $p < 0.01$ ). Таким образом, возраст испытуемых оказывает значительное влияние на реакцию сердечно-сосудистой системы. У детей наблюдается менее выраженная мобилизация ресурсов и замедленное восстановление, тогда как подростковая группа демонстрирует более адаптивные возможности и быстрое возвращение параметров к норме. Полученные результаты свидетельствуют о различиях в реакциях организма на нагрузку и процессах восстановления, обусловленных возрастными особенностями вегетативной регуляции сердца.

## **АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК И ДЛИТЕЛЬНОГО МЫШЕЧНОГО НАПРЯЖЕНИЯ НА ПРОЦЕССЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ И СИТУАЦИОННЫХ ВИДОВ СПОРТА**

**Л.Ю. Чехлова, Е.Л. Матвеева**

*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган, Россия*

Аннотация. Под влиянием физических нагрузок большой и максимальной мощности костное ремоделирование у спортсменов происходит значительно интенсивнее, чем у людей, не занимающихся спортом. Костный и мышечный метаболизм являются ключевыми индикаторами, отображающими механизм воздействия спортивных нагрузок. Цель: изучить корреляцию между силой хвата (кистевая динамометрия) и биохимическими маркерами крови у спортсменов, занимающихся ситуационными и циклическими видами спорта, на предсоревновательном этапе подготовки. Материалы и методы. Исследование проводилось в Курганском НМИЦ травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова. В нем приняли участие 73 обучающихся Курганского государственного университета, 47 человек спортсмены на тренировочном этапе подготовки, возраст 18-25 лет. Исследование включало определение маркеров костного метаболизма: щелочная и кислая фосфатазы, фосфор, кальций, остеокальцин, кальцитонин, паратгормон, C- и N- терминальные пропептиды проколлагена I типа, а также уровень 25-гидроксивитамина D3. Функциональное состояние мышц оценивалось с



помощью прибора (ДРП 90 (кг). Результаты и обсуждение Тренировки в волейболе и баскетболе, характеризующиеся прыжками, создают существенную осевую нагрузку на позвоночник. Несмотря на это, на тренировочном этапе у спортсменов этих видов спорта не зафиксировано динамических изменений в показателях минерального состава костной ткани (кальций, фосфор, кислая фосфатаза). Вместе с тем, увеличение уровня В-Cross laps в этот период свидетельствует о нарушениях костного метаболизма, это является прогностически значимым фактором для профилактики перегрузок опорно-двигательного аппарата. Заключение. В контрольной группе нет статистически значимых различий между показателями кистевая динамометрия и биохимическими параметрами сыворотки крови. У спортсменов, специализирующихся на игровых видах спорта – волейбол, баскетбол (первая экспериментальная группа), было установлено, что три биохимических маркера – общий кальций, щелочная фосфатаза и N-терминальный пропептид проколлагена I типа – демонстрировали положительную корреляцию с силой хвата. Во второй экспериментальной группе, состоящей из спортсменов циклических видов спорта, выявлено пять биохимических показателей, тесно связанных с силой хвата: щелочная фосфатаза, 25-гидроксивитамин D3 (также известный как витамин D), остеокальцин, C-терминальный пропептид проколлагена I типа и N-терминальный пропептид проколлагена I типа. Полученные результаты позволяют заключить, что организованная двигательная активность, присущая спортсменам, способствует значительному усилению взаимосвязей между показателями костного и мышечного метаболизма. Значения показателя активности щелочной фосфатазы можно рассматривать как основной критерий воздействия тренировочных нагрузок на костный и мышечный метаболизм.

## К ВОПРОСУ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ИННЕРВАЦИИ И СТЕНКИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН КРЫСЫ

Е.И. Чумасов<sup>1,2</sup>, Е.С. Петрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины,  
Санкт-Петербург, Россия

Нарушение функции лёгочных вен нередко приводит к развитию легочно-сердечной недостаточности. Особенности строения мелких терминальных венозных сосудов в краниальном и каудальном сегментах левого легкого крысы и их иннервация мало изучены. Цель работы состояла в изучении нервных аппаратов легочных вен (ЛВ) левого легкого крысы с применением иммуногистохимических (ИГХ) методов. Объектом исследования служило левое легкое крыс-самцов Вистар массой 200-250 г (n=8). Материал фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида. Строение стенки ЛВ изучали от самых дистальных терминальных веточек до впадения основного ствола в левое предсердие. Нервные структуры выявляли с помощью ИГХ-реакций на белок ПГП 9.5, тирозингидроксилазу (ТГ) и синаптофизин. Для изучения

мышечной ткани использовали ИГХ-маркер - актин саркомерный (этот метод позволяет селективно выявлять поперечнополосатые волокна и гладкомышечные клетки). Установлено, что в средней оболочке стволовой части ЛВ крысы имеется два типа мышечных тканей. В краниальном отделе ствол ЛВ и его боковые ветви калибром свыше 50 мкм на две трети своего протяжения покрыты непрерывным слоем исчерченной сердечной мускулатуры и подлежащим сильно истонченным субэндотелиальным слоем гладких мышечных клеток (ГМК). В каудальном отделе легкого локализуется большинство боковых разветвлений ЛВ, которые построены только из 1-2-х слоёв ГМК и эндотелия. На границе и в самом альвеолярном отделе локализуются «дренажное» венозное русло, представленное многочисленными тонкостенными с относительно широкими просветами капиллярами, ограниченными эндотелием. По мнению авторов, в них поступает оксигенированная кровь из альвеолярных ацинусов. С помощью используемых ИГХ-методов показано, что именно вокруг этих сосудов часто обнаруживаются так называемые «артериальные сфинктеры». Установлено преобладание парасимпатической иннервации в краниальном сегменте сердечной мускулатуры стенки ЛВ. Наиболее интенсивная парасимпатическая иннервация наблюдается в миокардиальной оболочке ЛВ в месте впадения в левое предсердие. Симпатические нервные структуры немногочисленны и в стенке ЛВ представлены тонким сплетением ТГ+ катехоламинергических постганглионарных терминальных варикозных аксонов, которое располагается между миокардиальным слоем и истонченным гладкомышечным слоем интимы сосуда. Симпатические терминалы встречаются также вокруг артериол, расположенных свободно в соединительной ткани и жировой клетчатке паренхимы легкого. Отмечено отсутствие нервных структур вокруг тонкостенных венозных капилляров, снабженных гладкомышечными сфинктерами, а также в септах и ацинусах. Установлены иммуноморфологические различия интенсивности иннервации легочных вен в зависимости от диаметра сосудов и типа мышечной ткани в их стенках. Показано, что наиболее интенсивно иннервированы исчерченные мышечные компоненты стенки стволовой части легочной вены.

*Данная работа финансировалась за счет средств бюджета государственного задания ФГБНУ ИЭМ.  
Шифр темы: GFWG-2025-0003.*



## ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

М.В. Шайхелисламова, Р.Г. Биктемирова, Ф.Г. Ситдилов, Н.Б. Дикопольская,  
Г.А. Билалова, А.А. Ситдикова, О.Ю. Кузнецова

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

На каждом этапе онтогенеза происходит созревание именно тех регуляторных механизмов, которые необходимы для оптимального приспособления организма к условиям существования, свойственным данному возрасту. Исключительную роль в этом играют нервные и гормональные механизмы симпатoadреналовой системы (САС), обеспечивающие взаимосвязь с вегетативными функциями организма. Вегетативная неустойчивость, свойственная большинству современных детей, создает риск развития дисфункций вегетативной нервной системы (ВНС). При этом, та или иная форма расстройства ВНС может быть связана как с гиперфункцией САС, так и с повышенной чувствительностью к катехоламинам (КА) адренорецепторов сердца и сосудов. Комплексное изучение параметров сердечно-сосудистой системы (ССС) и биохимических показателей с учетом тонуса ВНС позволило судить о роли КА в обеспечении гемодинамических эффектов. В исследовании приняли участие дети 7 лет обоего пола. Для оценки состояния САС определяли уровень экскреции адреналина (А), норадреналина (НА), дофамина (ДА) и ДОФА с суточной мочой. О состоянии ССС судили на основании метода грудной тетраполярной реоплетизмографии. Исходный вегетативный тонус у детей определяли методом вариационной пульсометрии. Степень сопряженности показателей оценивалась по методу парной корреляции. В качестве функционального теста использовалась локальная статическая нагрузка. Исследование показало, что у детей-симпатотоников в ответ на статическое усилие наблюдается преобладание сосудистых реакций в регуляции артериального давления (АД) – увеличение диастолического (ДАД), среднегемодинамического АД и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), обнаруживается снижение ударного и минутного объемов крови (УОК, МОК). Это наблюдается при увеличении экскреции НА и положительных корреляционных связях НА – ОПСС, НА – ДАД, тогда как связь НА – УОК и НА – МОК слабopоложительна, что указывает на положительную роль НА в регуляции сосудистого тонуса. У детей в состоянии ваготонии локальная статическая нагрузка вызывает снижение реактивности САС и ее функциональных резервов. Наблюдается уменьшение экскреции НА и предшественников. Связи между звеньями биосинтеза КА становятся менее значимыми – А – НА ( $r=0,25$ ), НА – ДА ( $r=-0,49$ ,  $p<0,05$ ), ДА – ДОФА ( $r=-0,35$ ,  $p<0,05$ ). Имеет место снижение УОК и МОК на протяжении 5 минут реституции при компенсаторном возрастании ОПСС и ЧСС. О снижении активности адренергических процессов в обеспечении насосной функции сердца свидетельствует разрыв связей А – УОК, А – МОК, НА – УОК. Такая реакция указывает на ранние признаки утомления в ССС и низкой выносливости детей-ваготоников к локальным статическим нагрузкам. Таким образом, у детей с различным тонусом ВНС под влиянием статической нагрузки изменяется теснота межсистемных связей,

свидетельствующая взаимообусловленности реакций ССС и САС, формировании вегетативно-гормональной функциональной системы, обеспечивающей приспособительный результат.

## ГЕНОТИП-СПЕЦИФИЧНЫЕ ТРАЕКТОРИИ ПОСТСТРЕССОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У КРЫС С КОНТРАСТНОЙ ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И. Шалагинова<sup>1</sup>, А. Вылегжанина<sup>1,2</sup>, Д. Кацеров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград, Россия

Моделирование изменений микробиоты кишечника в ответ на стресс обычно проводят на аутбредных грызунах, что не позволяет выделить генотип-специфические реакции оси «микробиота–кишечник–мозг». Мы использовали две линии крыс, селектированных по фундаментальному свойству центральной нервной системы — порогу возбудимости: ВП – высокий порог, низкая возбудимость, НП – низкий порог, высокая возбудимость. Цель – сравнить постстрессорные изменения поведения, нейроиммунных показателей и состава кишечной микробиоты у крыс с контрастной возбудимостью нервной системы на сроках 7, 24 дня и 7 месяцев после хронического стресса.

Поведение оценивали в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле», уровни цитокинов (IL1b, TNF, IL10) в структурах мозга – ИФА, состав микробиоты – секвенирование 16S rRNA (Illumina MiSeq). Интактные животные двух линий демонстрировали отличия в β-структуре микробиоты при сходном уровне α-разнообразия. Линия НП, характеризующаяся повышенной локомоцией и исследовательским поведением, имеет увеличенную по сравнению с ВП представленность *Lactobacillus* и *Faecalibacterium*, рассматриваемых как потенциальные «психобиотики». У крыс ВП – более пассивных и склонных к тревожно-подобному поведению – более высокая представленность *Romboutsia*, *Eubacterium* и *Turicibacter*, последние описывают как взаимодействующие с серотониновой системой хозяина.

На 7-е сутки после стрессирования у ВП фиксировались выраженные изменения β-разнообразия. Выявлены таксоны, изменённые согласованно в двух независимых сравнениях (по сравнению с контролем, и внутри стрессированной группы до и после воздействия): повышение *Oscillospiraceae* NK4A214 group и *Anaerovibrio*, снижение *Limosilactobacillus*, что согласуется с литературными данными о стресс-чувствительности этих таксонов. У НП стресс приводил к снижению исследовательского поведения через 24 дня после стресса и росту провоспалительных цитокинов в мозге, однако микробиота оставалась стабильной. Через 7 месяцев после стресса у ВП сохранялись отличия от контроля, включая повышение альфа-разнообразия (Chao1) и увеличение *Faecalitalea*, *Coriobacteriaceae* UCG-002, *Erysipelotrichaceae* UCG-006, при снижении *Senegalimassilia* и *Catenibacterium*. У НП β-структура микробиоты оставалась близкой к контролю, но менялись



отдельные рода: увеличение *Shuttleworthia*, *Oscillospira*, *Lachnospiraceae*, снижение *Erysipelotrichaceae* UCG-003.

Таким образом, наблюдаются две контрастные траектории постстрессорной реакции микробиоты: «ригидность» микробиоты у линии НП, сопровождающаяся выраженными поведенческими и нейроиммунными изменениями, и «пластичность» у линии ВП, при отсутствии постстрессорных тревожно-подобных симптомов и нейровоспаления. Эти данные подчёркивают необходимость учитывать генетически обусловленные особенности ЦНС и динамические свойства микробиоты при моделировании постстрессорных патологий.

Исследование проведено при поддержке: "Институт физиологии им. И. П. Павлова", грант Госзадание, тема № 1021062411629-7-3.1.4

## ВОЗРАСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РАБОЧЕГО МИОКАРДА *Notobranchius furzeri*

А.В. Шамшура, Т.С. Филатова, И.Х. Джуманиязова

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

Возрастное ремоделирование миокарда играет ключевую роль в изменении функционального состояния сердечно-сосудистой системы у позвоночных животных при старении. В основе связанных со старением изменений в работе сердца могут лежать как функциональные перестройки миокарда на молекулярном и клеточном уровне, так и изменения в механизмах регуляции его работы — в частности, симпатoadrenalовой системы. Причинами таких изменений могут выступать как снижение экспрессии рецепторов, так и уменьшение плотности мишеней для регуляции в сердце [1].

В данной работе были исследованы молекулярные аспекты старения миокарда на модели короткоживущих сезонных рыб *Notobranchius furzeri*, продолжительность жизни которых даже в лабораторных условиях не превышает 4-6 месяцев. Ранее нами было показано, что старение у *N. furzeri* сопровождается снижением плотности токов  $I_{Ca}$  и  $I_{Ks}$  — ключевых мишеней адренергической регуляции сердца. Однако, сами возрастные изменения адренергической реактивности миокарда *N. furzeri* оставались неизученными.

Эксперименты были выполнены на молодых половозрелых (1.5-2 мес.) и старых (4 мес.) особях *N. furzeri* линии GRZ. Изолированные желудочковые миоциты получали при помощи ретроградной энзиматической перфузии сердца, описанной ранее [2]. Токи регистрировали методом patch-clamp в конфигурации whole-cell в режиме фиксации потенциала. Анализируемые параметры включали амплитуду токов, а также (для  $I_{Ca}$ ) кинетику инактивации как в контроле, так и в присутствии 1мкМ изопротеренола (агониста  $\beta$ -адренорецепторов) или 1мкМ форсколина (активатора аденилатциклазы). Уровень значимости приняли за 0,05.

У пожилых особей под действием как изопротеренола, так и форсколина практически не происходило изменений амплитуды суммарного калиевого тока задержанного выпрямления ( $I_{Kr} + I_{Ks}$ ), в то время как у молодых рыб в обоих случаях наблюдалось примерно двукратное увеличение тока, что указывает на снижение реполяризационного потенциала сердца при старении. Амплитуда кальциевого тока в кардиомиоцитах молодых *N. furzeri* существенно увеличивалась на фоне изопротеренола по сравнению со старыми животными, тогда как эффекты форсколина между группами не различались. Временная константа инактивации  $I_{Ca}$  при адренергической стимуляции также не изменялась, однако ее абсолютные значения у молодых животных были выше, что может указывать на снижение доли кальциевого тока L-типа при старении.

Таким образом, старение миокарда *N. furzeri* приводит к снижению адренергической реактивности суммарных калиевого и кальциевого токов, что потенциально уменьшает возможности регуляции электрической и сократительной активности миокарда.

*Исследование проведено при поддержке: Российский научный фонд, грант 24-75-00018*

2. Dobson J.G. et al. *Physiol. Genomics*. 2003. Т. 15, № 2. С. 142–147.

3. Dzhumaniazova I., Vornanen M., Pustovit O. B., et al. *J Evol Biochem Phys*. 2022. Т. 58, № S1. С. S22–S30.

## ОТСТАВЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА РЕГУЛЯЦИЮ ТОНУСА СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС У ВЗРОСЛЫХ КРЫС

А.А. Швецова<sup>1</sup>, И.А. Кабиольский<sup>1</sup>, С.Д. Кабиольская<sup>1</sup>, Е.А. Себенцова<sup>1</sup>,  
Е.К. Селиванова<sup>2</sup>, Д.К. Гайнуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО «НИИ ХимРар», Химки, Россия

Тяжелое течение родов часто сопровождается состоянием гипоксии у новорожденных. Неблагоприятные воздействия в раннем онтогенезе способны оказывать «программирующее» влияние на многие системы органов, а их последствия могут проявляться во взрослом возрасте, несмотря на устранение этого неблагоприятного фактора. Целью работы стало оценить эффект однократной нормобарической гипоксии в раннем постнатальном онтогенезе на неврологический статус и функционирование артерий мозга взрослых животных.

Эксперименты проводили на самцах крыс Wistar. На второй день жизни (2 ПНД) крысят мужского пола помещали в термостатируемую (37 °С) нормобарическую камеру на 2 часа с содержанием  $O_2$  8% («Гипоксия»), контрольных крысят из тех же пометов помещали в аналогичные условия, но с нормальным содержанием  $O_2$  (21 %). По мере взросления животных проводили оценку становления моторных рефлексов (тестирование на 5, 6, 11 и 12 ПНД), ориентировочно-исследовательской реакции в тесте открытое поле (30 ПНД) и способности к обучению с положительным





подкреплением в тесте сложный пищевой лабиринт (41-45 ПНД). В возрасте 11-12 недель у животных отбирали образцы сыворотки крови для биохимического анализа, а также выделяли базилярные артерии для оценки их сократительной активности в изометрическом режиме.

Животные группы «Гипоксия» характеризовались задержкой созревания моторных рефлексов, а также снижением способности к обучению. Вместе с тем, ориентировочно-исследовательская реакция у крыс группы «Гипоксия» не была изменена. Содержание основных биохимических показателей сыворотки крови не различалось между животными двух групп. Сократительные ответы, вызванные агонистом рецепторов тромбоксана  $A_2$  U46619, были увеличены в базилярных артериях крыс группы «Гипоксия» по сравнению с группой «Контроль». Реакции эндотелий-зависимого расслабления на ацетилхолин, а также чувствительность артерий к экзогенному NO не различались между двумя группами. Ингибитор Rho-киназы (Y27632, 3 мкМ) в равной степени ослаблял сократительные ответы артерий в группах «Контроль» и «Гипоксия». Блокатор калиевых каналов большой проводимости ( $ВК_{Ca}$ ) ибериотоксин (0.1 мкМ) увеличивал сократительные ответы артерий в группах «Контроль» и «Гипоксия», данный эффект не различался между двумя группами. Вместе с тем, ингибитор NO-синтаз (L-NNA, 0.1 мМ) увеличивал сократительные ответы артерий в меньшей степени в группе «Гипоксия» по сравнению с группой «Контроль».

Таким образом, неонатальная гипоксия оказывает негативное влияние на неврологический статус взрослых животных. Это может быть связано с нарушениями в регуляции мозгового кровоснабжения, вызванных снижением антиконстрикторного влияния NO в артериях.

*Исследование проведено при поддержке: Российский научный фонд, грант 25-15-00031*

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ МЕНТАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ

Л.В. Шебеко<sup>1</sup>, В.Р. Горст<sup>1</sup>, Е.А. Заднепровская<sup>1</sup>, Н.В. Осокина<sup>2</sup>, О.Ю. Родаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ АО ГП 8 им. Н.И. Пирогова, Астрахань, Россия

Исследование формирования ритма сердца является важной областью современной медицины, имеющей значительные практические последствия для улучшения диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Система регуляции ритмообразовательной функцией сердца представлена центральными и периферическими контурами, обеспечивающие тонкую настройку и адаптацию сердечно-сосудистой системы к различным условиям. С целью изучения влияния ментальной нагрузки на ритмогенез сердца был проведен корреляционный анализ между частотой сердечных сокращений и показателями вариабельности сердечного ритма в условиях относительного функционального покоя и после выполнения тестовых заданий по различным

разделам физиологии. Исследования проводили на 57 студентах обоего пола. Средний возраст обследуемых составил  $19,2 \pm 0,5$  года. До проведения интеллектуальной нагрузки у испытуемых измеряли артериальное давление, регистрировали частоту сердечных сокращений, рассчитывали адаптационный потенциал и вегетативный индекс, проводили запись ЭКГ на аппаратно-программном комплексе «Варикард 2.51», определяли продолжительность «индивидуальной минуты». Сразу после завершения интеллектуальной нагрузки повторяли регистрацию всех указанных выше параметров сердечно-сосудистой системы и психофизиологический тест «индивидуальная минута». После интеллектуальной нагрузки произошло достоверное повышение частоты сердечных сокращений, увеличение артериального систолического давления, индекса функциональной активности симпатической нервной системы, адаптационного потенциала и минутного объема крови. Выраженные изменения произошли в показателях корреляционной зависимости между ЧСС и наиболее часто встречающимся кардиоинтервалом, с одной стороны, и суммарной мощностью волн спектра ВСР всех частотных характеристик, с другой. Изменений процентного соотношения мощности высокочастотных, низкочастотных и очень низкочастотных компонентов спектра волн ВСР не наблюдалось. Продолжительность «индивидуальной минуты» до тестирования составила  $63,5 \pm 2,3$  с, после тестирования незначительно уменьшилась и составила  $61,1 \pm 2,6$  с. Вывод: средняя когнитивная нагрузка вызывает преимущественно активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы на фоне снижения адаптивной способности сердечно-сосудистой системы.

## **ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГРАВИТАЦИИ НА ПАРАМЕТРЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У КРЫС**

**И.С. Шиловский, А.А. Назмутдинов, С.А. Шилейко, В.И. Золотарев,  
Н.Н. Лысенко, М.П. Морозова**

*Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия*

Ранее показано, что гипергравитация приводит к увеличению транскрипции генов механоправляемых каналов в кардиомиоцитах. Известно, что эти каналы влияют на ионную проводимость мембраны и опосредуют механоэлектрическую обратную связь в сердце [1]. Таким образом, действие гипергравитации может иметь долгосрочные последствия для работы сердечно-сосудистой системы. Данное исследование посвящено изучению действия гипергравитации на вегетативное сопровождение работы сердца с помощью анализа вариабельности ритма сердца (ВРС).

Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar, которых предварительно приучали к рукам экспериментатора. Условия гипергравитации моделировали в центрифуге с закрепленными индивидуальными клетками. Ежедневно в течение 8



ч/сут на протяжении 21 сут опыта крысы подвергались воздействию гипергравитации с величиной перегрузки, равной 4g. Регистрацию ЭКГ проводили перед началом опыта и на 7, 14 и 21 сут. ЭКГ регистрировали у крыс в состоянии спокойного бодрствования и после выполнения холодной пробы (ХП).

Сигнал с накожных электродов регистрировали с помощью беспроводной системы Physiobelt с частотой оцифровки 1 кГц (ООО «Нейроботикс», Россия). По записям длительностью 300 RR-интервалов определяли ЧСС а также параметры ВРС временного и спектрального доменов. Рассчитывали показатели ВРС, характеризующие: 1) общую ВРС – стандартное отклонение для RR-интервалов (SDRR, мс) и общую мощность спектра (TP, мс<sup>2</sup>); 2) наиболее быстрые изменения ритма сердца, интерпретируемые как вклад пВНС в общую ВРС – квадратный корень из среднего квадрата разностей величин длительности смежных RR-интервалов синусного происхождения (RMSSD, мс), процент RR-интервалов синусного происхождения, отличающихся от предыдущего более чем на 3 мс (pNN3), а также мощность высокочастотного компонента спектра (HF, мс<sup>2</sup>); 3) относительно медленные изменения ритма, интерпретируемые как вклад сВНС в общую ВРС, т.е. стандартные отклонения средних значений RR-интервалов и ЧСС, вычисленных по 1 минутным сегментам записи (SDARR, мс), а также мощность низкочастотного компонента спектра (LF, мс<sup>2</sup>).

Результаты исследования показали, что в норме, до воздействия гипергравитации, на предъявление ХП крысы реагировали увеличением ЧСС на 23%. На 7 сут гипергравитации показано снижение ЧСС на 15% в состоянии покоя, что подтверждалось изменениями в вегетативной регуляции, выявленной при анализе ВРС. На 14 и 21 сут показано, что ремоделирование вегетативных влияний на работу сердца продолжалось. Таким образом, гипергравитация сопровождается не только изменением экспрессии генов механоправляемых каналов в кардиомиоцитах, но затрагивает системные регуляторные контуры.

1. Kamkin A.G., Mitrokhin V.M., Kamkina O.V. et al. Bull Exp Biol Med. 2023, 175 (6), pp. 730–733.

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА АВЕРЗИИ НА ПИЩУ У ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ

А. Шихаб<sup>1</sup>, Х.Л. Гайнутдинов<sup>1,2</sup>, Т.Х. Богодвид<sup>1,3</sup>, Л.Н. Муранова<sup>1</sup>,  
В.В. Андрианов<sup>1,2</sup>, Д. Силантьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр Российской академии наук",  
Казань, Россия

<sup>3</sup>Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,  
Казань, Россия

В рамках процессов обучения и формирования долговременной памяти большое значение имеет передача сигнала между нейронами в виде нервного импульса и далее посредством медиаторов. Одним из таких медиаторов является L-глутамат, который служит одним из основных возбуждающих медиаторов, как у позвоночных, так и у многих беспозвоночных животных. Существует несколько типов рецепторов для глутамата. Важная роль принадлежит NMDA-рецептору. NMDA-рецептор представляет собой глутаматный рецептор и преимущественно ионный канал для  $\text{Ca}^{2+}$ , обнаруженный в нейронах. Поэтому целью нашей работы было исследование участия данных рецепторов в процессе формирования условного оборонительного рефлекса аверсии к пище у виноградных улиток *Helix pomatia*.

Вырабатывали условный оборонительный рефлекс аверсии на пищу (УОР) у виноградной улитки. Исследовали влияние антагониста NMDA-рецептора МК-801 на выработку УОР и на электрические характеристики премоторных интернейронов после такого обучения. У улиток вырабатывали УОР на пищу, как у контрольных животных, так и после инъекции МК-801. Сочетанные предъявления пищи (огурец) и электрического тока проводились каждые 5-10 минут. Одна сессия включала 10 сочетаний. Обучение проводилось последовательно в течение 5 дней, две сессии каждый день. Регистрировали число отказов от пищи и показатель отказа от еды рассчитывался для каждой сессии. Чтобы убедиться, что рефлекс был связан только с одним типом пищи, свежие кусочки моркови использовались в качестве дифференцирующего стимула. После обучения проводили измерения электрических характеристик премоторных интернейронов оборонительного рефлекса ЛПаЗ и ППаЗ.

Для изучения эффектов блокады NMDA рецепторов их антагонистом МК-801 животных разделили на 2 группы. Животные первой группы ежедневно получали инъекции МК-801 (группа МК-801). Животные второй группы получали инъекции физиологического раствора для улитки (группа ФР). Показано, что инъекция МК-801 перед обучением ускоряет формирование условного рефлекса аверсии к пище у улитки.



Измерение электрических характеристик премоторных интернейронов показало, что мембранный потенциал в группе МК-801 не отличался от такового в группе ФР. В то же время пороговый потенциал у этой группы был достоверно ниже. Исследование проведено при поддержке: "Казанский (Приволжский) федеральный университет", грант ПРИОРИТЕТ-2030

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ СПОРТСМЕНОВ

Т.Р. Щитковская<sup>1</sup>, О.Ш. Гафуров<sup>1</sup>, Э.Н. Телина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Современная медицина уделяет большое внимание раннему выявлению и предотвращению болезней сердца и сосудов. Одним из самых доступных и распространенных инструментов для оценки работы сердца является электрокардиограмма — метод, в основе которого лежит регистрация электрической активности сердца. Одним из объективных количественных показателей изменений частоты сердечбиений и, соответственно, интервалов RR, является вариабельность сердечного ритма (BCP). Для определения BCP необходимо зарегистрировать QRS комплексы и вычислить так называемые нормальный к нормальному интервалы (NN) — т.е. интервалы между смежными комплексами QRS. Это позволяет вычислить такие переменные, как средний NN интервал, разницу между самым длинным и самым коротким NN интервалом, среднюю ЧСС, а также вариации ЧСС, связанные со сном, дыханием, ортостатической пробой и др. [1]. Целью исследования явилось изучение влияние физической нагрузки на BCP. Были поставлены следующие задачи: зарегистрировать ЭКГ до и после физической нагрузки; рассчитать изменения вариабельности сердечного ритма и проанализировать изменения распределения R-R интервалов.

Для регистрации ЭКГ использовали регистратор, собранный на базе процессора программ Matlab. В эксперименте приняли участие студенты спортсмены от 18 до 22 лет. Эксперимент состоял из следующих этапов: запись ЭКГ в течении 5 минут, нагрузка (10 приседаний) и вновь запись ЭКГ в течении 5 минут. Для оценки BCP использовали расчет ширины основания треугольника, описывающего распределение R-R интервалов — так называемую треугольную интерполяцию гистограммы NN интервалов (TINN). Этот метод позволяет не учитывать интервалы R-R, связанные с артефактами и экстрасистолами, которые на гистограмме образуют дополнительные пики и затрудняют анализ. До физической нагрузки были получены следующие значения TINN: среднее значение  $345 \pm 37$  мс ( $n=8$ ), а после физической нагрузки среднее значение TINN составило  $407 \pm 65$  мс ( $n=8$ ). Было выявлено, что в 50% случаев у молодых спортсменов наблюдается аритмия.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали наличие аритмии у половины из исследуемых студентов спортсменов. Изменения параметра

TINN при физической нагрузке были в пределах физиологической нормы. Использование параметра TINN – удобный и информативный способ для раннего выявления аритмий.

1. Носовский А.М., Поздняков С.В., Каминская Е.В. Norwegian Journal of development of the International Science. 2018, 16, p. 22-39.

## **ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГОМОЦИСТЕИНА И НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕРОВОДОРОДА В ОНТОГЕНЕЗЕ У КРЫС**

**А.В. Яковлев, Р.А. Россомахин, Г.Ф. Ситдикова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Период эмбрионального развития является критическим для формирования практически всех физиологических систем организма и особенно центральной нервной системы (ЦНС). Неблагоприятные факторы, влияющие на плод во время беременности, такие как заболевания матери, стресс, избыток или дефицит витаминов могут приводить к нарушению роста и развития плода. Одним из таких факторов является высокий уровень в крови гомоцистеина и его производных. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, синтезирующаяся в организме из метионина в процессе реакции трансметилирования, является предшественником для синтеза цистеина, структурного компонента глутатиона и сероводорода ( $H_2S$ ). Накопление гомоцистеина может происходить вследствие генетических дефектов ферментов фолатного и/или метионинового циклов, недостатка витаминов группы В, приема лекарственных средств, почечной патологии. Целью исследования - анализ эффектов доноров  $H_2S$  на поведенческие, когнитивные нарушения и развитие окислительного стресса потомства крыс с пренатальной ГГц. Для моделирования пренатальной ГГц самки крыс получали метионин с пищей 3 недели до и во время беременности. Потомство было разделено на группы: контрольная, с пренатальным ГГц, с введением донора сероводорода - NaHS или NAC во время беременности, с пренатальной ГГц и с введением NaHS или NAC во время беременности. Оценивали сенсомоторное развитие, поведенческие реакции и когнитивные функции у потомства. С помощью биохимических методов анализировал уровень окислительного стресса, содержание и скорость образования  $H_2S$  в клетках головного мозга ГГц крыс. Экспериментальные протоколы соответствовали этическим нормам по гуманному обращению с животными, принятым в Казанском федеральном университете и одобрены Локальным этическим комитетом КФУ.

Было установлено, что в тканях мозга ГГц крыс наблюдалось нарушение метаболизма  $H_2S$ , активности антиоксидантных систем и накопление  $H_2O_2$ , усиление окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов. Поведенческие тесты показали отставание в формировании безусловных рефлексов, физических параметров, а также угнетении двигательной и исследовательской активности, как у новорожденных, так и у взрослых ГГц крыс, что свидетельствовало о



отставании в созревании мышечной системы. Также было выявлено существенное ослабление когнитивных способностей у ГТц крыс. Введение NaHS/NAC в пренатальный период развития компенсировало токсическое действие гомоцистеина на содержание, продукцию  $H_2S$  и экспрессию фермента CBS и восстанавливало активность антиоксидантных ферментов в клетках мозга ГТц крыс и приводило к восстановлению дефицита когнитивных способностей, параметров физического развития и сроков формирования сенсорно-двигательных рефлексов.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что высокий уровень гомоцистеина во время беременности у самок приводит к нарушению развития потомства. Введение NaHS/NAC в пренатальный период предотвращало поведенческие и биохимические изменения у ГТц потомства, что говорит протекторных свойствах  $H_2S$ .

## **ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ СОРБИРОВАННЫХ НА ЦЕОЛИТАХ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ 5-ФТОРУРАЦИЛА**

**О.В. Яковлева, А.И. Ягафарова, О.Н. Ильинская, Г.Ф. Ситдикова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

5-Фторурацил – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиримидинов, оказывает токсическое действие на здоровые клетки и ткани, имеющие общие характеристики с клетками опухоли, в том числе клетки слизистой оболочки ЖКТ. В научной литературе сообщается, что применение 5-фторурацил вызывает гиперплазию эпителия, атрофию ворсинок в тонком кишечнике, а также снижает общее разнообразие микробиоты кишечника, в связи с чем манипуляции с микробиотой являются одним из способов противодействия побочных действия 5-фторурацила на ЖКТ. Цель исследования: оценка влияния приема лактобацилл фиксированных на цеолитах на поведенческие изменения, вызванные введением 5- фторурацила. Животные получали внутрибрюшинные инъекции 5-фторурацила (33 мг/кг) в течение 4 дней (5ФУ, n=45). Далее из группы 5ФУ были отобраны мыши, для перорального введения лактобацилл в цеолитах и цеолитов в течение 4 дней (5ФУ+ЛБ, 5ФУ+Ц, n=15). Исследование на беспородных мышях в возрасте P40-45 одобрено ЛЭК КФУ (№ 33 от 25.11.2021). Для анализа поведенческих реакций мышей проводили тесты: «Интегральный показатель тревожности» (ИПТ), «Открытое поле» (ОП), «Темно-светлая камера» (ТСК), «Сила хвата», «Вис на сетке», «Хожение по балке». Фиксировалось изменение массы тела, оценивались гиперчувствительность толстой кишки путем измерения брюшного сгибательного рефлекса и сенсорная полинейропатия в тесте «Волоски Фрея». В группах 5ФУ и 5ФУ+Ц было зафиксировано достоверное снижение массы тела мышей, что указывает на негативное влияние 5-ФУ на метаболизм и состояние ЖКТ. В группе 5ФУ+ЛБ масса практически не отличалась от исходных значений. Так же мы



выявили как висцеральную, так и тактильную гиперчувствительность в группах 5-ФУ и 5ФУ+Ц, но не в группе 5ФУ+ЛБ. В тестах ИПТ, ОП и ТСК мы наблюдали усиление тревожности в группе 5ФУ. Введение как отдельно цеолитов, так и лактобацилл достоверно снижало процент тревожных мышей ( $p < 0.05$ ), относительно группы 5ФУ. В тесте ОП в группе 5ФУ наблюдалось достоверное снижение горизонтальной и вертикальной двигательной активности ( $p < 0.05$ ). Введение цеолитов частично восстанавливало двигательную активность мышей, тогда как применение лактобактерий приводило ( $p > 0.05$ ). Мышечная сила, координация движений и выносливость мышей достоверно снижались после инъекций 5ФУ, приём отдельно цеолитов не улучшал эти показатели. Приём лактобактерий группой 5ФУ+ЛБ улучшил двигательную активность и равновесие у мышей. Таким образом, пероральное введение лактобацилл сорбированных в цеолитах полностью снимало не только усиление тревожного состояния мышей, вызванного гиперчувствительностью при введении 5-фторурацила, но и восстанавливало двигательную активность, силу мышц и координацию движений животных.

*Исследование проведено при поддержке: "РНФ", грант № 24-14-00059.*

## **ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ВНОСЯТ ВКЛАД В ГАСТРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО БЕГА У КРЫС**

**Н.И. Ярушкина, О.П. Комкова, Л.П. Филаретова**

*Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия*

Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, являются важными гастропротективными факторами, которые вовлекаются и в реализацию гастропротективного действия стрессорного прекондicionирования [1]. Физическая активность (бег), сопровождающаяся активацией гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, оказывает гастропротективный эффект при ulcerогенном действии стрессоров и индометацина (ИМ) [2]. Цель исследования состояла в изучении вклада глюкокортикоидных гормонов в реализацию, выявленного нами ранее гастропротективного эффекта бега у крыс. Эксперименты проводили на крысах самцах линии Спрейг-Дули. «Принудительный» бег в тредбане осуществляли однократно в течение 20 мин при скорости беговой дорожки 25 см/с. Контрольная группа крыс не бегала, находилась в покое в клетке. Через 1 ч после завершения бега предъявляли ulcerогенный стимул - ИМ (35 мг/кг, п.к., на фоне 24 ч голодания крыс). Через 4 ч после введения ИМ крыс декапитировали, извлекали желудки для оценки площади эрозий, собирали пробы крови для анализа содержания кортикостерона в плазме. Два подхода использовали для выяснения вклада глюкокортикоидных гормонов (кортикостерона у крыс) в реализацию гастропротективного эффекта бега: создание дефицита продукции кортикостерона при беге с помощью ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона (30 мг/кг, в.б., за 30 мин до начала бега) и блокады глюкокортикоидных рецепторов



путем введения их антагониста RU 38486 (20 мг/кг, п.к., за 2 ч до начала бега). Контрольным животным вводили растворитель метирапона (физиологический раствор) или растворитель RU 38486 (пропиленгликоль). Бег сам по себе приводил к увеличению уровня кортикостерона в плазме крови и уменьшению соматической болевой чувствительности, т.е. к проявлению типичных признаков стресса. Через 4 ч после введения ИМ в слизистой оболочке желудка крыс выявлялись эрозии. «Принудительный» бег в тредбане, предшествующий введению ИМ, оказывал гастропротективное действие, о чем свидетельствовало уменьшение площади эрозий. Введение метирапона, приводящее к уменьшению уровня кортикостерона, вызванного бегом, устраняло гастропротективный эффект бега. Введение RU 38486 приводило к повышению уровня кортикостерона, что являлось признаком блокады глюкокортикоидных рецепторов, и ослаблению гастропротективного действия бега. Таким образом, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при беге, могут вовлекаться в реализацию его гастропротективного эффекта при ulcerогенном действии ИМ.

*Исследование проведено при поддержке: "Государственное задание ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН", грант № 1021062411784-3-3.1.8*

1. Filaretova L. Curr Pharm Des. 2017, 23(27), pp.3923-3927.
2. Yarushkina N.I., Komkova O.P., Filaretova L.P. J Physiol Pharmacol. 2020, 71(6), pp. 803-815.

## **ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙРОМОТОРНОГО АППАРАТА КРЫС В РЕАДАПТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКИНЕЗИИ**

**Г. Яфарова, Р. Зарипова**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Отрицательное влияние ограничения двигательной активности на опорно-двигательный аппарат показано во многих исследованиях: при гипокинезии (ГК) значительно снижается сила мышц, динамическая и статическая выносливость, также нередко нарушается сохранность двигательных навыков и координация движений. Однако механизмы и сроки восстановления функциональных возможностей нейромоторного аппарата после прекращения режима гипокинезии изучены недостаточно, что важно для целей восстановительной медицины. Для исследования двигательных нарушений информативным методом является электромиография (ЭМГ), который позволяет оценить функциональное состояние как исследуемой мышцы, так и ее афферентов, эфферентов и состояние двигательного центра мышцы в ЦНС. Целью данного исследования является определение механизмов нарушения функционального состояния нейромоторного аппарата крыс после нарастающей гипокинезии, а также в реадaptационном периоде с применением метода стимуляционной электромиографии. Исследования проведены на белых лабораторных беспородных крысах обоего пола, массой 200-250 грамм (n=10). ЭМГ-тестирование у крыс производилось последовательно в 3 этапа: 1) до гипокинезии

(полученные данные приняты за контроль); 2) после 30- суточной нарастающей гипокинезии; 3) после двухнедельного восстановления двигательной активности. Анализовались параметры моторных (М-) и рефлекторных (Н-) ответов трехглавой мышцы на стимуляцию седалищного нерва. После гипокинезии латентный период Н-рефлекса увеличился в среднем на 75% ( $p<0,05$ ). Учитывая, что время проведения по эфферентным волокнам достоверно не изменялось, это свидетельствует о развитии задержки проведения импульса по афферентной и/или центральной части рефлекторной дуги. Длительность М-ответа и Н-ответа после гипокинезии увеличилась в среднем на 23% и 22%, соответственно ( $p<0,05$ ), по сравнению с контролем. Это может свидетельствовать о десинхронизации активности двигательных единиц спинального центра икроножной мышцы на стимуляцию вследствие ограничения двигательной активности. После периода реадaptации латентный период Н-ответа, длительность М- и Н-ответов снижались и были близки к значениям, зарегистрированным в контроле. Максимальная амплитуда М-ответа после гипокинезии не изменялась, максимальная амплитуда Н-ответа показала тенденцию к снижению, но на 14 день реадaptации наблюдалось существенное снижение этих показателей в среднем на 33% и 20%, соответственно ( $p<0,05$ ). Таким образом, через 14 дней периода реадaptации после нарастающей ГК происходило восстановление длительности Н- и М-ответов трехглавой мышцы голени, скорости проведения импульса по рефлекторной дуге, однако наблюдалось снижение максимальных амплитуд моторных и рефлекторных ответов.

---

*Научное издание*

# **Самойловские чтения**

## **Современные проблемы физиологии**

Всероссийская конференция с Международным участием  
«Самойловские чтения. Современные проблемы физиологии»  
к 150-летию кафедры физиологии человека и животных

Казань, 30 января – 1 февраля 2026 года

### **Сборник тезисов**

Ответственный редактор

**Г.Ф. Ситдикова**

Редакторы

**А.В. Яковлев, Д.М. Сорокина**

Технические редакторы

**И.Ф. Шайдуллов, К.С. Шайдуллова**

Подписано в печать 15.01.26

Бумага офсетная. Печать цифровая

Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Гарнитура «Palatino Linotype».

Усл. печ. л. 11.68 л. Печ. 12.6 л. Тираж 200 экз. Заказ 2

Отпечатано с готового оригинал-макета

в ООО «РИЦ «Школа»

420111, г. Казань, ул. Дзержинского, 9/1

тел.: +7 (843) 503-05-82

ISBN 978-5-00245-500-3



9 785002 455003 >



ISBN 978-5-00245-500-3



9 785002 455003 >