СПЕЦВЫПУСК том 1 | 2019

ActaNaturae

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ АКАДЕМИЙ НАУК (МААН)
СОЮЗ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ СТРАН СНГ
ФЕДЕРАЦИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ БИОХИМИЧЕСКИХ ОБЩЕСТВ (FEBS)
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО БИОХИМИКОВ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОНД
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИНСТИТУТ ИММУНОФИЗИОЛОГИИ

II ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

VI СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ
VI СЪЕЗД БИОХИМИКОВ РОССИИ
IX РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»

НАУЧНЫЕ ТРУДЫ

Под редакцией
Р.И. Сепиашвили, В.А. Ткачука, А.Г. Габибова,
А.И. Григорьева, В.Т. Иванова, М.А. Островского

Сочи – Дагомыс, Россия
1–6 октября 2019

УДК 57
ББК 28я43
В87

Под редакцией Р.И. Сепиашвили, В.А. Ткачука, А.Г. Габибова, А.И. Григорьева, В.Т. Иванова, М.А. Островского

В87 **II ОБЪЕДИНЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ**
♦VI СЪЕЗД ФИЗИОЛОГОВ СНГ
♦ VI СЪЕЗД БИОХИМИКОВ РОССИИ
♦ IX РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ «БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ»
(Сочи, Дагомыс, 1–6 октября 2019).
НАУЧНЫЕ ТРУДЫ. Том 1. – М.: Издательство «Перо», 2019. – с.198

ISBN 978-5-00150-519-8 (Общ.)
ISBN 978-5-00150-520-4 (Т.1.)

Содержание

Ю.В. Наточин *Физиология: современность и классика* **3**

М.В. Угрюмов *Новая парадигма борьбы с нейродегенеративными заболеваниями на основе интегративной физиологии, превентивной и трансляционной медицины* **6**

А.Д. Ноздрачев *Полимодальная интероцептивная сенсорная система* **11**

М.А. Островский *Молекулярная физиология зрения: родопсин* **15**

С.В. Медведев *Скрытые звенья мозговых систем* **18**

О.В. Бухарин *Инфектология: от И.И. Мечникова – до наших дней* **21**

М.Н. Хоменко *Вклад академика О.Г. Газенко в становление авиационной и космической физиологии, биологии и медицины* **28**

Тезисы докладов **30**

Авторский указатель **193**

Сборник научных трудов включает материалы актовых и пленарных лекций, симпозиальных докладов, выступлений на заседаниях круглых столов и стендовых докладов, представленных на VI Съезде физиологов СНГ, VI Съезде биохимиков России и IX Российском симпозиуме «Белки и пептиды», которые прошли в рамках II Объединенного научного форума в Сочи–Дагомысе, 1–6 октября 2019 года. Тематика представленных докладов охватывает актуальные разделы физиологии, биоорганической химии, биотехнологии, молекулярной биологии и смежных дисциплин.

Книга рассчитана не только на специалистов, работающих в разных областях биомедицинских наук, но и на студентов, аспирантов, преподавателей и научных работников, интересующихся проблемами наук о жизни.

ISBN 978-5-00150-519-8 (Общ.)
ISBN 978-5-00150-520-4 (Т.1.)

УДК 57
ББК 28я43
© Союз физиологических обществ стран СНГ, 2019
© Российское общество биохимиков и молекулярных биологов, 2019
© Коллектив авторов, 2019

9 785001 505204

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ ИМЕНИ Л.А. ОРБЕЛИ
Посвящается памяти выдающегося физиолога академика Левона Абгаровича Орбели

ФИЗИОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННОСТЬ И КЛАССИКА

Ю.В. Наточин
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Миссия физиологии – дать ответ на вопрос о функциях живого существа, способах его адаптации к окружающей среде. Используя современные методы молекулярной биологии, биоинформатики, генетики и мн. др., физиология на основе экспериментальных данных интегрирует ответ на вопрос об организации целостности животного и человека, гомеостазе, способности к реализации высших функций мозга, эволюции живого от протоклетки к человеку. Требуют решения проблемы реальной физиологии о механизмах построения внутренних стандартов, выборе в каждое мгновение оптимального для реализации функции набора молекулярных систем из имеющихся вариантов для оптимального выполнения каждой из физиологических функций.

Великая миссия физиологии. Физиологические исследования позволяют дать ответ на вопрос, волнующий каждого мыслящего человека, – как живет живой организм, как осуществляются его функции, каковы оптимальные принципы восстановления измененных или нарушенных функций. В эти исследования вовлечены методы многих наук, но основная ответственность интегратора за физиологией. Именно она позволяет выяснить механизм реакции организма как целого, используя многообразие современных способов исследования.

Выдающиеся физиологи России. Физиология развивается в нашей стране три столетия. В 20-х годах XVIII века в Российской академии наук начал работать Л. Эйлер, адъюнкт по физиологии, позднее профессор математики, который известен исследованиями в области динамики жидкостей в организме, физиологии зрения. Во второй половине XIX века особое значение приобрели работы И.М. Сеченова в области физиологии нервной системы, газообмена. В конце XIX века – начале XX века И.П. Павлов раскрыл механизмы процесса пищеварения (Нобелевская премия, 1904 года), ему принадлежат классические работы по физиологии кровообращения, высшей нервной деятельности. В первой половине XX века Л.А. Орбели внес выдающийся вклад в решение проблем физиологии вегетативной нервной системы, физиологии сенсорных систем, сформулировал представление о роли почек в гомеостазе, обосновал задачи и методы эволюционной физиологии, много сделал для прикладной физиологии и адаптации человека в экстремальных условиях. Академик Л.А. Орбели был крупным организатором науки, способствовал развитию физиологии как науки на посту академика-секретаря, вице-президента АН СССР.

Принципы физиологии. Обширные исследования в разных областях физиологии позволяют сформулировать несколько общих принципов, которые обусловливают построение функций в организме. Некоторые из них широко признаны, иные требуют обоснования и обсуждения.

1. Целостность – ключевая физиологическая черта организма, она обеспечивает деятельность организма как единой системы, служит основным объектом физиологического исследования, необходимо выяснение и понимание механизмов объединения деятельности всех физиологических систем в единое целое. В многоклеточном организме имеется несколько уровней организации: 1) начальным уровнем физиологической организации служит клетка, 2) клетки образуют функциональную единицу органа, 3) орган состоит из совокупности функциональных единиц, 4) органы образуют функциональную систему, 5) высший уровень – организм. Выяснение молекулярных механизмов работы и их регуляции необходимо для познания функций. Регуляция на разных уровнях организации системы обеспечивает целостность организма и его взаимодействие со средой.

2. Гомеостаз. В воссоздании организма, для оптимальной работы его клеток необходима внутренняя среда, в которой находятся, функционируют клетки. В 70-х годах XIX века К. Бернар сформулировал понятие о внутренней среде и обосновал необходимость стабилизации ее физико-химических параметров для жизни и возможностей адаптации организма как целого. Термин гомеостаз предложил У. Кэннон в 1929 г., это понятие касается физико-химических параметров внутренней среды, но не веществ, являющихся регуляторами гомеостаза. Можно признать, что Целостность и Гомеостаз служат важнейшими принципами физиологии как науки. Они лежат в основе осуществления таких физиологических явлений как адаптация, в широком смысле слова, и стресс.

3. Адаптация. Целостность организма, гомеостаз обеспечивают возможность приспособления особи к меняющимся условиям внешней среды, важнейшим условием успешности адаптации служит стабильность внутренней среды. Эффективность гомеостаза зависит от систем дыхания, пищеварения, кровообращения, экскреция, в регуляции этих функций участвуют нервная система, аутакоиды, инкретины, физико-химические факторы околоклеточной среды, например, концентрация некоторых ионов.

Новые направления естествознания и физиология. Новейшие направления естественных наук, новые подходы, новые методы позволяют расшифровать процессы, лежащие в основе явлений жизни. Немногим более полувека тому назад с началом эры молекулярной биологии, молекулярной генетики, биоинформатики, произошла революция в понимании природы явлений жизни, что изменило облик биологии и медицины. Очевидным стало стремление к интеграции не только исследователей, но возникла и необходимость обсуждения проблем Life Sciences с участием специалистов широкого круга -представителей естественных наук, одним из таких примеров в нашей стране стали регулярные встречи в Дагомысе. В естествознании основной

ответ на вопрос о функциях живых организмов дает физиология. Обратим внимание на одинаковый корень в словах физика и физиология – греч. physis природа. Язык строгий судья каждого слова, термина. Эволюция языка претерпевает строгий контроль огромного сообщества носителей языка. Физиология как одна из классических наук сохранит свое значение в непрерывно развивающем мире, вовлекая новые методы познания сути и механизма функций.

Реальная физиология. Очень существенно, что в настоящее время исследования обычно проводятся таким образом, что анализируется влияние одного из многочисленных факторов регуляции в условиях минимального действия других возможных действующих агентов, искусственно создавая максимально «чистые», спокойные условия. Жизнь особи протекает в непрестанно меняющихся условиях, внутренняя среда может ежемоментно подвергаться действию различных факторов, а секреция физиологически активных веществ и тем более их введение, инъекция для исследования истинного эффекта сопряжены с необходимостью минимального влияния других факторов. С другой стороны, исследование должно проходить в условиях, максимально, приближенных к тем, которые ежеминутно происходят в организме, когда одновременно оказывают влияние многочисленные факторы. Тем самым, новая физиология, вероятно, будет строиться в координатах реальной сложности многомерного мира анализа регуляторных влияний в сложных системах.

Физико-химические стандарты организма. Проблема гомеостаза выдвигает новую проблему – необходимость выяснения организации внутреннего стандарта каждого из физико-химических показателей в организме, по которому настраивается вся система. К таким параметрам относится стандарт температуры, концентрации каждого из ионов, осмоляльность и мн. др. Необходимо понять, где локализован рецептор стандарта, как устроен и функционирует, зависит ли он других систем, каким образом настраивается или исходно точен. Примером может быть стандарт температуры – 36.6 у человека, но нередко в клинике выявляется субфибрилитет, это сдвиг датчика или патология в одной из систем, приводящая к повышению температуры? Аналогичный вопрос касается стандарта осмоляльности, концентрации натрия или калия, как в этих условиях лечить гипокалиемию или гиперкалиемию? Проведенные нами исследования показали важное значение новых методов изучения человека для оценки функционирования механизма стабилизации внутренней среды, направленной поддержание объёма клеток как одного из ключевых факторов эффективной работы всех систем целостного организма при некоторых формах патологии.

Физиологические эффекты стимуляции рецепторов нонапептидов нейрогипофиза. Была предпринята попытка рассмотреть проблему регуляции, когда один тип регулятора может влиять на многие разичные физиологические функции. Это было сделано на примере нонапептидов нейрогипофиза. Исследования включали синтез десятков новых нонапептидов, выяснение молекулярной организации V-рецепторов, изучение взаимодействия с вазопрессином, локалазацции в нефроне и др. Особый интерес представляла попытка ответа на вопрос о причинах смены нонапептидов в ходе эволюции позвоноых. В качестве объекта изучения регуляции в этой системе нами были сопоставлены три нонапептида нейрогипофиза – аргинин-вазотоцин, аргинин-вазопрессин и окситоцин. Первый из них у позвоночных представлен у представителей большинства классов позвоночных, но его нет у млекопитающих, вазопрессин появился только у этого класса позвоночных. Оказалось, что в очень низких концентрациях, порядка 10^{-11}–10^{-12} М вазопрессин и вазотоцин способны увеличивать реабсорбцию воды в почке крыс. Возникает вопрос – почему в эволюции меняется гормон у млекопитающих? Проведенные исследования показали, что полупериод жизни вазотоцина в крови крыс значительно выше, чем у вазопрессина. Очевидно, чем быстрее гормон разрушается, тем точнее можно регулировать функцию, постоянно удерживая необходимую в данный момент концентрацию регулятора, что исключительно важно для гомеостаза. Стабилизация осмоляльности, а тем самым и контроля объёма клетое, возможно, и явилась причиной смены вазотоцина на вазопрессин в эволюции позвоночных. Эта серия исследований вносит важный вклад в понимание соотношения молекулярной и системной физиологии.

Вазопрессин влияет на клетки, стимулируя три подтипа V-рецепторов – V_{1a} ,V_{1b}, и V_2 . Они выявлены в плазматической мембране различных органов и влияют на разные функции – сокращение клеток сосудов, транспорт воды и ионов, функции мозга. Можно было бы предположить, что эффект секретируемого в кровь гормона зависит от локализации данного подтипа рецептора в плазматической мембране той или иной клетки, а сила эффекта от концентрации нонапептида. V_2-рецепторы в почке стимулируются в наиболее низкой концентрации порядка 10^{-12}–10^{-13}М, V_{1b} – 10^{-12} М, V_{1a} – 10^{-10} М. Однако разные подтипы рецепторов вазопрессина имеются в мембранах одних и тех же клеток, они влияют на многие функции, что усложняет верификацию эффекта, который должен быть достигнут. Каким образом достигается селективность эффекта в организме? Оказалось, что вазопрессин влияет на разные подтипы V-рецепторов способен и увеличивать, и уменьшать реабсорбцию Na, изменять выделение калия и др. Еще более сложным оказалось выяснение механизма влияния на водно-солевой обмен окситоцина, который по полученным нами данным изменяет не только выделение натрия, но и воды. Проведенные физиологические исследования дают решение этой проблемы.

Механизм действия окситоцина. Этот нонапептид участвует у млекопитающих в изменении ряда поведенческих реакций, влияет на выделение ионов, ускоряет экскрецию выпитой воды, восстановление водно-солевого обмена. Однако известен только один рецептор у окситоцина, нет данных о наличии подтипов его рецепторов. Каким образом при многообразии функций у этого нонапептида строго верифицировано его действие? Более того, оказалось, что после питья воды, после введения водной нагрузки крысе возрастает секреция окситоцина и снижается секреция вазопрессина. Установлено, что окситоцин уменьшает реабсорбцию жидкости в проксимальном сегменте нефрона и увеличивает приток изоосмотической жидкости в дистальный сегмент нефрона. Это способствует более быстрому удалению избытка воды из организма и восстановления осмотического гомеостаза. Механизм натрийуретического эффекта окситоцина был нами найден в конструкциях физиологической системы. Окситоцин стимулирует свои рецепторы и влияет на реабсорбцию жидкости в проксимальном сегменте, больший объем содержимого поступает в дистальный сегмент нефрона, где реализуется эффект окситоцина, но уже при участии V_{1a}-рецепторов. Этот эффект окситоцина удается снять при инъекции антагониста V_{1a}-рецепторов. Эти результаты свидетельствуют о необходимости сочетания исследований в области молекулярной и интегративной физиологии, что обеспечивает реальную возможность выяснения механизма осуществления функции в целостном организме и позволяет обеспечить путь к трансляционной медицине.

Почка – орган сохранения или выделения? Современные представления о структуре, функции и дисфункции почек сложились в течение 4 последних веков. Почка в руководствах, учебниках, в обыденном сознании рассматривается как один из основных органов выделения. Нами обоснована иная концепция, основанная на рассмотрении роли почек как органа непрерывного воссоздания идеальной по составу жидкости внутренней среды. Для полноценной жизни необходимы оптимальные физико-химические условия функционирования всех клеток организма, особое значение это имеет для нейронов, кардиомиоцитов. Известно, что в сутки в клубочках почки взрослого человека фильтруется около 180 л жидкости, из которых более 178 л подвергается реабсорбции, а выделяется менее 1%. Основная работа почек направлена на поступление в кровь жидкости для воссоздания идеальной по составу внутренней среды организма человека. Это требует колоссальных энерготрат, минутный кровоток почек превышает кровоснабжение головного мозга, но стабильность околоклеточной среды служит абсолютным приоритетом. Такой подход может иметь ключевое значение при оценке функций и дисфункций почки в клинической медицине, необходимо выявить симптомы и найти пути нормализации функций. Ведь от изменения функций почки зависит изменение артериального давления, свертывания крови, состояние иммунной системы, сохранение параметров каждого из белков в плазме крови, а при нарушениях отдельных функций почек возможны анемия, остеопороз, жажда, ацидоз, нарушение свертывания крови и многие иные негативные проявления, а не только уремия.

Система выделения. Помимо единой, общей внутренней среды организма существует особая система дополнительной стабилизации околоклеточной жидкости в мозгу, и некоторых иных органах, где изменения, колебания физико-химических параметров околоклеточной жидкости должны быть сведены к минимуму. Этому во многом способствует гематоэнцефалический барьер. Несколько лет назад было показано, что имеется специальная система очистки мозга – глимфатическая система. Ее каналы образованы при участии глии, расположены вдоль кровеносных сосудов мозга, в них поступает спинномозговая жидкость и удаляются из мозга и достаточно крупные молекулы, в частности, β-амилоид.

Цель физиологии и революция естествознания XX века. Выше речь шла о том, что миссия физиологии состоит в раскрытии механизма физиологических функций. Важно понять функциональные особенности организмов, органов, клеток, выяснить механизм их интеграции. Среди ключевых вопросов нового этапа физиологии стоят проблемы физиологической организации целостности, гомеостаза, поскольку организму важно не только восстанавливать, но и главное не допускать сдвига параметров внутренней среды, необходимо выяснить молекулярную и физиологическую организацию внутренних стандартов, алгоритм выбора способа регуляции не в качестве одиночных эффектов, а в реальном ансамбле одновременного влияния всей совокупности физиологически активных веществ, роли генома не только как фундамента наследственности, но и сиюминутных реакциях, соотношения микробиома и макроорганизма. Особое значение приобретает ответ на ключевой вопрос фундаментальной науки – «Почему так, а не иначе» организована функция. Эту мысль высказал А. Эйнштейн в 1928 году на юбилее Стодолы. Ее поставил Л.А. Орбели 7 марта 1956 г. как главную при решении проблемы функциональной эволюции. Можно прийти к заключению, что в XXI веке возможности естествознания столь велики, что при изучении всего разнообразия физиологических функций с помощью современных методов новых наук будет получен ответ на вопросы происхождения жизни, происхождения функций, способы их регуляции, понимания фундаментальных законов природы, ответа на вопрос, почему функция протекает так, а не иначе.

В заключение хочу отметить, что судьба подарила мне возможность студентом 6 курса выступить с докладом на Всесоюзной студенческой конференции, председателем оргкомитета которой был академик Л.А. Орбели, Я получил из его рук грамоту и диплом за этот доклад, а осенью сдавал ему экзамен в аспирантуру по физиологии в год создания им Института, и всю жизнь работаю в этом коллективе.

Благодарность. Работа поддержана Программой № 43 Президиума РАН.

Список литературы

1. Орбели Л.А. Основные задачи и методы эволюционной физиологии. В кн.: Л.А. Орбели. Избранные труды. Том. 1. Стр. 59–68. 1961. Изд. АН СССР. М.-Л.
2. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций. М._Л.: Биомедгиз. 1937. 319 с.
3. Наточин Ю.В. Целостность. // *Журн. высш. нерв. деятельности*. 2018. Том. 68. № 6. С. 775–787.
4. Natochin Yu.V., Chernigovskaya T.V. Evolutionary Physiology: History, Principles. // *Comp.Biochemistry and Physiology*. 1997. Vol. 118A. P. 63–79.
5. Наточин Ю.В. Гомеостаз. *Успехи физиол. наук.* Том 48. № 4. С. 3–15. 2017.
6. Natochin Yu.V., Golosova D. V. Vasopressin receptor subtypes and renal sodium transport. In: Vasopressin. / Ed. G. Litwack. / Vitamins and Hormones. Elsevier, Acad. Press. 2020. V. 113. in Press.
7. Наточин Ю. В. Почка: орган выделения или сохранения? // *Усп. физиол. наук*. 2019, Том. 50, № 4. С. 1–12.
8. Plog B.A., Nedergaard M. lThe glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present and future. *Annu. Rev. Pathol.* 2018. Vol. 13. P. 379–394.
9. Эйнштейн А., цит.: по Марков М. О единстве и многообразии форм материи в физической картине мира. Наука и жизнь. 1982. № 7. С. 3–10.

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ ИМЕНИ И.П. ПАВЛОВА

НОВАЯ ПАРАДИГМА БОРЬБЫ С НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ОСНОВЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ, ПРЕВЕНТИВНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

М.В. Угрюмов
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

Резюме. Одной из глобальных проблем XXI века является борьба с социально значимыми нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ), болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и др., что объясняется быстро растущим числом больных и значительными затратами на их лечение. Низкая эффективность традиционной заместительной терапии при НДЗ объясняется их поздним диагностированием – через много лет после начала нейродегенерации и после истощения компенсаторных резервов мозга и появления специфических симптомов – нарушения двигательной функции при болезни Паркинсона и нарушения памяти при болезни Альцгеймера. Поэтому к важнейшим приоритетам нейрофизиологии, неврологии и психиатрии относятся фундаментальные исследования клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности, а на их основе разработка ранней диагностики и превентивного лечения НДЗ, замедляющего гибель нейронов. Учитывая системный характер НДЗ, общепринятая парадигма разработки ранней диагностики основана на поиске биомаркеров в виде изменений в гуморальных средах (ликвор, кровь). Однако десятки маркеров, обнаруженные у больных на клинической стадии НДЗ – после появления симптомов, оказались неспецифичными. Предложенный нами новый подход к валидации на животных моделях маркеров, обнаруженных у больных, показал, что не более 25% маркеров могут служить для ранней диагностики. Однако даже в этом случае диагностика будет неспецифичной. Поэтому нами впервые в неврологии и психиатрии предложен принципиально новый подход к разработке ранней диагностики НДЗ в виде провокационного теста. Этот подход предполагает обратимое воздействие на мозг, усиливающее латентную функциональную недостаточность регуляторной системы до порога, при котором кратковременно нарушается специфическая функция. Так, на животных моделях была разработана ранняя диагностика болезни Паркинсона с помощью альфа-метил-п-тирозина – обратимого неметаболизирующегося ингибитора тирозингидроксилазы, ключевого фермента синтеза дофамина. В отличие от ранней диагностики болезни Паркинсона, основанной на поиске маркеров, провокационный тест специфичен, поскольку позволяет выявить латентную недостаточность нигростриатной дофаминергической системы – ключевого звена регуляции двигательной функции. Таким образом, в этой лекции представлена вся цепочка трансляционной медицины от фундаментальных знаний клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности до создания принципиально новых технологий ранней диагностики и превентивного лечения НДЗ. *Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН № 41 ФИМТ (проект № 0108-2018-0014).*

Одной из глобальных проблем XXI века является борьба с социально значимыми нейродегенеративными заболеваниями, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона (БП) и др., что объясняется быстро растущим числом больных и значительными затратами на их лечение (Alves et al., 2008). Несмотря на огромные инвестиции в лечение больных, развитие этих заболеваний неизбежно приводит к инвалидизации и летальному исходу (Alves et al., 2008; Delenclos et al., 2016). Низкая эффективность традиционной заместительной терапии при нейродегенеративных заболеваниях объясняется их поздним диагностированием – через много лет после начала нейродегенерации, а также после истощения компенсаторных резервов мозга и появления специфических симптомов (Postuma, Berg, 2016) – нарушения двигательной функции при БП и нарушения памяти и социальной адаптабельности при болезни Альцгеймера. Поэтому к важнейшим приоритетам нейрофизиологии, неврологии и психиатрии относятся фундаментальные исследования клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности, что позволит в соответствии с методологией трансляционной медициной разработать раннюю диагностику и превентивное лечение, направленное на остановку или, по крайней мере, на замедление гибели нейронов. Учитывая то, что основные нейродегенеративные заболевания – болезнь Альцгеймера, БП, развиваются примерно по одному сценарию, целью данной работы явилось обобщение мировых достижений в области изучения этиологии и патогенеза, а также разработка ранней диагностики и превентивного лечения этих заболеваний на примере БП.

Современные представления об этиологии и патогенезе болезни Паркинсона

К основным причинам развития БП относятся нарушение экспрессии так называемых генов-риска и действие токсических факторов внутренней среды организма и окружающей среды (Bellou et al., 2016; Obeso et al., 2017). Эти факторы прямо или косвенно вызывают сначала дисфункцию, а затем гибель центральных и периферических нейронов, и, что особенно важно, гибель дофаминергических нейронов нигростриатной системы мозга, играющих ключевую роль в регуляции моторной функции. У относительно небольшого числа больных (5%-10%) БП детерминирована генетически (моногенная форма), тогда как в большинстве случаев (90%-95%) возникновение БП не детерминировано генетически и возникает под влиянием комбинации эндогенных и экзогенных неблагоприятных факторов (полигенная или спорадическая форма БП (Obeso et al., 2017;Cova, Priori, 2018). К внешним факторам, определяющим вероятность возникновения БП, относятся возраст, пол, токсические факторы внутренней и внешней среды, образ жизни (Obeso et al., 2017). Считается, что известные факторы риска это лишь верхушка айсберга, в то время как большинство таких факторов остаются неизвестными и составляют подводную часть айсберга.

Патогенез наиболее часто встречающейся полигенной (спорадической) формы БП, которой в основном посвящена эта статья, характеризуется рядом особенностей. Во-первых, БП развивается в течение длительного времени (5–30 лет) на так называемой доклинической стадии – без нарушений двигательной функции. Моторные симптомы появляется только после «поро-

говой» деградации нигростриатной дофаминергической системы – при потере 50–60% нейронов (тел клеток) в черной субстанция и 70–80% их аксонов и дофамина в стриатуме (Agid, 1991; Blesa et al., 2017). Во-вторых, нейродегенеративный процесс не ограничивается нигростриатной дофаминергической системой. Он распространяется на нейроны в других отделах мозга, а также на нейроны периферической нервной системы, что приводит к нарушению функций иннервируемых ими внутренних органов. Важно подчеркнуть, что нейродегенерация в ряде отделов центральной и периферической нервной системы предшествует дегенерации нигростриатных дофаминергических нейронов. Это объясняет тот факт, что задолго до нарушения моторики нарушается ряд других центральных и периферических функций, например сна, обоняния, перистальтики кишечника (Braak et al., 2003; Obesa et al., 2017).

Нарушение многих функций организма при БП, возникающее в результате гибели центральных и периферических нейронов, компенсируется в определенной степени нейропластичностью мозга. Так, развитие БП в течение длительного времени без проявления моторных симптомов объясняется наличием двух ключевых компенсаторных процессов. Первый служит для поддержания межклеточной концентрации дофамина в стриатуме на уровне нормы благодаря: (а) увеличению синтеза и высвобождения дофамина в выживших дофаминергических нейронах, (б) уменьшению экспрессии мембранного транспортера дофамина и его обратного захвата, (в) снижению активности ферментов деградации дофамина, и (г) включению синтеза дофамина недофаминергическими нейронами, экспрессирующими только по одному из ферментов синтеза этого нейротрансмиттера (Zigmond, 1997; Ugrumov, 2008, 2009, 2013; Navntoft, Dreyer, 2016; Kozina et al., 2017).

В дополнение к нейропластичности, направленной на поддержание нейротрансмиссии дофамина на нормальном уровне, существуют неспецифические компенсаторные процессы, которые предотвращают гибель нейронов и стимулируют репаративные процессы, в значительной степени благодаря повышенной секреции ростовых (нейротрофических) факторов. Стимулирование репаративных процессов проявляется в виде: (а) разрастания неповрежденных аксонов и увеличения числа синаптических контактов, (б) активации эндогенной антиоксидантной системы, предотвращающей гибель нейронов от оксидативного стресса, (в) захватп внеклеточных агрегированных патологических белков в глиальные клетки и их ферментативной деградации (Hirsch et al., 2016; Blesa et al., 2017).

Общепринятая методология разработки доклинической диагностики болезни Паркинсона

Уже в настоящее время БП можно диагностировать на доклинической стадии с помощью неинвазивных нейровизуализационных методов: позитронно-эмиссионной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. При использовании радиоактивно меченых лигандов ключевых функциональных молекул дофаминергических нейронов эти методы позволяют определять функциональную недостаточность нигростриатной дофаминергической системы, по крайней мере, за 5-6 лет до появления моторных симптомов (Marek, Jennings, 2009; Brooks, Tambasco, 2016; Cova, Priori, 2018). Однако не вызывает сомнения то, что этот подход никогда не будет использован, даже в наиболее развитых странах, при массовых профилактических осмотрах населения, поскольку для этого необходимо создание сложной инфраструктуры, использование дорогостоящего оборудования и материалов, привлечение высококвалифицированного персонала.

Исходя из вышеизложенного, осуществляемая в настоящее время разработка доклинической диагностики БП, доступной для массового обследования населения, основана на фундаментальных знаниях патогенеза этого заболевания. В этом контексте принципиально важным является то, что БП – системное заболевание, и дегенерация периферических и некоторых центральных нейронов предшествует дегенерации нигростриатных дофаминергических нейронов. Это приводит к нарушению функций внутренних органов и состава гуморальных сред, задолго до появления моторных симптомов и постановки диагноза БП (Braak et al., 2003, Obesa et al., 2017). При этом предполагается, что маркерами БП могут служить изменения в гуморальных средах, в основном в ликворе и в крови. Однако из-за невозможности постановки диагноза на доклинической стадии поиск маркеров в гуморальных средах осуществляют у нелеченых больных на ранней клинической стадии. При этом по умолчанию считают, что эти маркеры также являются маркерами доклинической стадии БП (Cova, Priori, 2018; Emamzadeh et al., 2018).

Наибольшое внимание уделяют поиску маркеров в ликворе и в крови в виде изменений в их химическом составе у нелеченых больных на ранней клинической стадии по сравнению с возрастным контролем (Obeso et al., 2017). При этом выявлены маркеры в виде изменения содержания в гуморальных средах эндогенных нейротоксинов, классических нейротрансмиттеров и их метаболитов, белков и нейропептидов, гормонов, продуктов окислительного стресса, воспалительных цитокинов, микроРНК, специфических антител, т.е. тех веществ, метаболизм которых нарушается при БП (Delenclos et al., 2016; Khodadadian et al., 2018). Маркеры в крови представлены не только изменениями химического состава плазмы, но и изменением экспрессии генов и фенотипа клеток крови под влиянием модифицированной среды – химических сигналов в плазме крови (Levite et al., 2016).

Помимо направленного поиска маркеров в гуморальных средах, исходя из фундаментальных знаний о молекулярных механизмах патогенеза БП, используется и «слепой» поиск любых изменений в химическом составе гуморальных сред или в экспрессии генов и фенотипа клеток крови с помощью «омиксных» технологий – транскриптомики, протеомики, метаболомики, липидомики (Kori et al., 2016; Cova, Priori, 2018; Redenšek et al., 2018).

Хотя поиск маркеров в гуморальных средах является основным трендом в современной методологии разработки ранней диагностики БП, данные литературы по этому поводу довольно противоречивы. Тем не менее, доказательства наличия тех или иных маркеров в ликворе более убедительны, чем доказательства их наличия в крови, что, по-видимому, связано с отсутствием барьера между мозгом и желудочками мозга. Несмотря на это, маловероятно, что ликвор будут использовать при массовом профилактическом обследовании населения, поскольку взятие ликвора у человека является инвазивным методом с риском осложнений. Использование с этой целью крови представляется более перспективным, поскольку кровь легко доступна для анализа и содержит маркеры, поступающие из периферических органов и даже головного мозга, поскольку при нейродегенеративных заболеваниях проницаемость гематоэнцефалического барьера существенно увеличивается.

Несмотря на утверждение многих исследователей, что маркеры, обнаруженные у нелеченых больных на ранней клинической стадии БП, можно использовать для диагностики этого заболевания на доклинической стадии, диагностика, построенная на поиске маркеров в гуморальных средах, сомнительна. Действительно: (1) отсутствуют доказательства того, что маркеры, обнаруженные в гуморальных средах у больных на клинической стадии БП, также присущи для доклинической стадии, и (2) все маркеры в виде изменений в гуморальных средах, обнаруженные до сих пор, неспецифичны для БП, поскольку также обнаружены и при других заболеваниях [Delenclos et al., 2016; Postuma, Berg, 2016]. Кроме того, исходя из патогенеза БП, вероятность совпадения маркеров клинической стадии и доклинической стадии крайне мала.

Усовершенствованная методология разработки доклинической диагностики болезни Паркинсона

Учитывая то, что перспектива разработки доклинической диагностики БП на основе поиска маркеров в гуморальных средах у больных на клинической стадии весьма сомнительна, эта методология была недавно усовершенствована путем поиска маркеров у животных при моделировании БП на доклинической стадии (Kim et al., 2019). Так, нами было предложено усовершенствовать общепринятую методологию разработки доклинической диагностики БП путем валидации маркеров, обнаруженных в крови у нелеченых больных на ранней клинической стадии, на моделях доклинической стадии БП (Kim et al. al., 2019). В основе этого подхода лежит основополагающее знание того, что БП – системное заболевание, характеризующееся строго определенным временным градиентом распространения патологического процесса по организму. В этом случае среди многочисленных маркеров крови, обнаруженных у больных на клинической стадии, только небольшая часть маркеров может быть также характерна для доклинической стадии. При этом невозможность поиска маркеров крови у человека на доклинической стадии БП из-за отсутствия соответствующей диагностики может быть компенсирована поиском маркеров у животных на модели доклинической стадии БП.

Поскольку экспериментальные модели в принципе не в состоянии полностью воспроизвести патогенез любого заболевания, включая БП, для валидации маркеров БП, обнаруженных у больных, были использованы созданные и тщательно охарактеризованные нами модели доклинической и клинической стадий БП (Ugrumov et al., 2011; Kozina et al., 2014; Alieva et al., 2018; Mingazov et al., 2018). При этом обнаружение одного и того же маркера у больных и животных на модели клинической стадии БП рассматривается как показатель адекватного воспроизведения патогенеза по соответствующему метаболическому пути. Дальнейшее обнаружение этого же маркера у животных на модели доклинической стадии БП будет свидетельствовать о возможности его использования для диагностики БП на доклинической стадии (Kim et al., 2019).

Недавно эта методология была нами впервые использована для выявления маркеров доклинической стадии БП в виде изменения содержания в плазме катехоламинов (норадреналин, адреналин, дофамин), метаболитов катехоламинов (L-ДОФА и ДОФУК) и аминокислот (аспарат, ГАМК), глутамат, глицин, таурин), играющих роль нейротрансмиттеров в нервной системе, а также в виде изменения экспрессии специфических генов (DRD3, PHF10-P, PHF10-F) в клетках крови. Было показано, что среди 7 маркеров (54%), обнаруженных как у больных на ранней клинической стадии БП, так и у животных на модели клинической стадии БП, только 3 маркера (L-ДОФА, ДОФУК, ген DRD3) (23%) характерны для модели доклинической стадии БП (Kim et al., 2019). Эти данные подтверждает наше предположение о том, что лишь незначительная часть маркеров, выявленных у больных на клинической стадии, может быть использована для доклинической диагностики БП.

Новая методология разработки доклинической диагностики болезни Паркинсона

Несмотря на то, что диагностика БП на доклинической стадии на основе премоторных симптомов и маркеров в гуморальных средах разрабатывается более тридцати лет (Postuma, Berg, 2016; Obeso et al., 2017), до сих пор отсутствует технология, рекомендованная для клинического применения. Отсутствие перспективы разработки такого рода диагностики обусловливает необходимость поиска принципиально нового решения этой проблемы. Одним из них может быть разработка технологии ранней диагностики НДЗ, и БП, в частности, на основе так называемого провокационного теста (Silber et al., 2009). По определению провокационным тестом является обратимое воздействие на организм, усиливающее скрытую недостаточность функциональной системы или отдельных органов до порога, при котором кратковременно проявятся характерные для соответствующего заболевания клинические симптомы. Вызывает удивление, что провокационный тест никогда не использовался для ранней (доклинической) диагностики хронических неврологических и психических заболеваний, хотя успешно применяется десятки лет для доклинической диагностики хронических болезней в терапии – кардиологии, эндокринологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и др. (Silber et al., 2009; Gasco et al., 2013).

Нами впервые экспериментально разработана технология доклинической диагностики БП с использованием в качестве провокационного агента α-метил-п-тирозина, синтетического неметаболизируемого обратимого ингибитора тирозингидроксилазы и, следовательно, синтеза дофамина (Khakimova et al., 2016). Недавно проведенные нами исследования на нейротоксической модели БП на доклинической стадии у мышей доказали эффективность и безопасность использования α-метил-п-тирозина при провокационном тесте (Khakimova et al., 2016). Безопасность введения α-метил-п-тирозина человеку также не вызывает сомнения, т.к. его давно применяют при системном введении для изучения механизмов дофаминовой нейротрансмиссии у здоровых людей и для лечения ряда заболеваний, таких как злокачественная феохромоцитома и шизофрения (Caravaggio et al., 2015; Naruse et al., 2108).

Превентивная нейропротекторная терапии при болезни Паркинсона

В случае успешной разработки доклинической диагностики БП – задолго до появления моторных симптомов, постановки диагноза и начала заместительной терапии агонистами дофамина, встанет вопрос о необходимости использовании превентивной нейропротекторной терапии, которая позволит если не остановить, то, по крайней мере, значительно замедлить гибель

дофаминергических нейронов. Это приведет к продлению доклинической стадии заболевания – периода комфортной жизни больного, возможно даже до смерти по причине, не зависящей от БП (Postuma, Berg, 2016). Хотя в доступной литературе нет прогностической оценки эффективности нейропротекторной терапии на доклинической стадии БП, результаты такого анализа для болезни Альцгеймера впечатляют. Согласно прогнозу, продление доклинической стадии болезни Альцгеймера даже на 5 лет приведет к уменьшению числа людей, страдающих деменцией, на 57%. При этом стоимость лечения сократится почти в 2 раза (Sperling et al., 2011).

С учетом механизмов дегенерации нейронов профилактическая нейропротекторная терапия должна быть направлена на: 1) борьбу с оксидативным стрессом; 2) предотвращение агрегации α-синуклеина и тау-белка; 3) снижение синтеза α-синуклеина и тау-белка, усиление их ферментативной деградации; 4) подавление нейровоспаления, 5) ингибирование апоптоза; 6) стимуляцию секреции эндогенных нейротрофических факторов для предотвращения гибели нейронов и стимуляции репаративных процессов (Yacoubian, Standaert, 2008). Кроме того, в настоящее время разрабатывается иммунотерапия, направленная на иммунонейтрализацию в межклеточной среде нейротоксинов в виде растворимых олигомерных альфа-синуклеина и тау-белка. Предполагается, что такой подход предотвратит распространение нейродегенеративного процесса прионоподобным образом.

Таким образом, полученные фундаментальные знания о механизмах регуляции двигательной функций и их нарушения при БП явились основной для усовершенствования общепринятой и принципиально новой методологии разработки доклинической диагностики и превентивного лечения этого тяжелейшего социально значимого заболевания.

Заключение

Одной из глобальных проблем XXI века является борьба с социально значимыми нейродегенеративными заболеваниями, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона (БП) и др., что объясняется быстро растущим числом больных и значительными затратами на их лечение. Низкая эффективность традиционной заместительной терапии этих болезней объясняется поздним диагностированием – через много лет после начала нейродегенерации и после истощения компенсаторных резервов мозга и появления специфических симптомов – нарушения двигательной функции при БП и нарушения памяти при болезни Альцгеймера. Поэтому к важнейшим приоритетам нейрофизиологии, неврологии и психиатрии относятся фундаментальные исследования клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности, а на их основе разработка ранней диагностики и превентивного лечения, замедляющего гибель нейронов. Учитывая системный характер нейродегенеративных заболеваний, общепринятая парадигма разработки ранней диагностики основана на поиске биомаркеров в виде изменений в гуморальных средах (ликвор, кровь). Однако десятки маркеров, обнаруженные у больных на клинической стадии – после появления характерных симптомов, оказались неспецифичными. Предложенный нами новый подход к валидации на животных моделях маркеров, обнаруженных у больных, показал, что не более 25% маркеров могут служить для ранней диагностики. Однако даже в этом случае диагностика будет неспецифичной. Поэтому нами впервые в неврологии и психиатрии предложен принципиально новый подход к разработке ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний в виде провокационного теста. Этот подход предполагает обратимое воздействие на мозг, усиливающее латентную функциональную недостаточность регуляторной системы до порога, при котором кратковременно нарушается специфическая функция. Так, на животных моделях была разработана ранняя диагностика БП с помощью альфа-метил-п-тирозина – обратимого неметаболизирующегося ингибитора тирозингидроксилазы, ключевого фермента синтеза дофамина. В отличие от ранней диагностики БП, основанной на поиске маркеров, провокационный тест специфичен, поскольку позволяет выявить латентную недостаточность нигростриатной дофаминергической системы – ключевого звена регуляции двигательной функции. Создание ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний позволит разработать превентивную нейропротекторную терапию, останавливающую или замедляющую гибель нейронов. Таким образом, в данной работе представлена вся цепочка трансляционной медицины от фундаментальных знаний клеточных и молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности до создания принципиально новых технологий ранней диагностики и превентивного лечения нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН № 41 ФИМТ (проект № 0108-2018-0014).

Список литературы

1. Agid Y. Parkinson's disease: pathophysiology // *Lancet*. 1991. Vol. 337. # 8753. P. 1321–1324.
2. Alieva A.Kh., Filatova E.V., Kolacheva A.A., Rudenok M.M., Slominsky P.A., M.V. Ugrumov, Shadrina M.I. Transcriptome profile changes in mice with MPTP-induced early stages of Parkinson’s disease // *Molecular Neurobiology*. 2016. Vol. 54. # 9. P. 6775–6784.
3. Alieva A.K., Zyrin V.S., Rudenok M.M., Kolacheva A.A., Shulskaya M.V., Ugryumov M.V., Slominsky P.A., Shadrina M.I. Whole-Transcriptome Analysis of Mouse Models with MPTP-Induced Early Stages of Parkinson's Disease Reveals Stage-Specific Response of Transcriptome and a Possible Role of Myelin-Linked Genes in Neurodegeneration // *Molecular Neurobiology*. 2018. Vol. 55. # 9. P. 7229–7241.
4. Alves G., Forsaa E.B., Pedersen K.F., Dreetz Gjerstad M., Larsen J.P. Epidemiology of Parkinson's disease // *J. Neurol*. 2008. Vol. 255. Suppl. 5. P. 18–32.
5. Bellou V., Belbasis L., Tzoulaki I., Evangelou E., Ioannidis JPA. Environmental risk factors and Parkinson’s disease: an umbrella review of meta-analyses // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. Vol. 23. P. 1–9.
6. Blesa J., Trigo-Damas I., Dileone M., Del Rey N.L., Hernandez L.F., Obeso J.A. Compensatory mechanisms in Parkinson's disease: Circuits adaptations and role in disease modification // *Exp. Neurol.* 2017. Vol. 298. Pt. B. P. 148–161.
7. Braak H., Del Tredici K., Rüb U., de Vos R.A., Jansen Steur E.N., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson’s disease // *Neurobiol. Aging*. 2003. Vol. 24. P. 197–211.
8. Brooks D.J., Tambasco N. Imaging synucleinopathies // *Mov. Disord.* 2016. Vol. 31. #. 6. P. 814–829.

9. Caravaggio F., Hahn M., Nakajima S., Gerretsen P., Remington G., Graff-Guerrero A. Reduced insulin-receptor mediated modulation of striatal dopamine release by basal insulin as a possible contributing factor to hyperdopaminergia in schizophrenia // Med. Hypotheses. 2015. V. 85. N. 4. P. 391-396.
10. Cova I., Priori A. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease at a glance: where are we? // J. Neural. Transm. (Vienna). 2018. Vol. 125. # 10. P. 1417–1432.
11. Delenclos M., Jones D.R., McLean P.J., Uitti R.J. Biomarkers in Parkinson's disease: advances and strategies // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. V. 22. Suppl. 1. P. S106-S110.
12. Emamzadeh F.N., Surguchov A. Parkinson's disease: biomarkers, treatment, and risk factors // *Front Neurosci*. 2018. Vol. 30. #12. P. 612.
13. Gasco V., Beccuti G., Baldini C., Prencipe N., Di Giacomo S., Berton A., Guaraldi F., Tabaro I., Maccario M., Ghigo E., Grottoli S. Acylated ghrelin as a provocative test for the diagnosis of GH deficiency in adults // *Eur. J. Endocrinol*. 2012. Vol. 10. #. 168. P. 23–30.
14. Hirsch M.A., Iyer S.S., Sanjak M. Exercise-induced neuroplasticity in human Parkinson's disease: what is the evidence telling us? // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016. Vol. 22. Suppl. 1. P. S78–S81.
15. Khakimova G., Kozina E., Kucheryanu V., Ugrumov M. Reversible pharmacological induction of motor symptoms in MPTP-treated mice at the presymptomatic stage of parkinsonism: potential use for early diagnosis of Parkinson's disease // Molecular Neurobiology. 2017. Vol. 54. # 5. P. 3618–3632.
16. Khodadadian A., Hemmati-Dinarvand M., Kalantary-Charvadeh A., Ghobadi A., and Mazaheri M. Candidate biomarkers for Parkinson's disease // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 104. P. 699–704.
17. Kim A., Nigmatullina R., Zalyalova Z., Soshnikova N., Krasnov A., Vorobyeva N., Georgieva S., Kudrin V., Narkevich V., Ugrumov M. Upgraded methodology for the development of early diagnosis of Parkinson's disease based on searching blood markers in patients and experimental models // *Mol Neurobiol*. 2019. Vol. 56. # 5. P. 3437–3450.
18. Kori M., Aydın B., Unal S. Arga K, Kazan D. Metabolic biomarkers and neurodegeneration: a pathway enrichment analysis of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis // *Omics. J. Integr. Biol*. 2016. Vol. 20. P. 645–661.
19. Kozina E.A., Khakimova G.R., Khaindrava V.G., Kucheryanu V.G., Vorobyeva N.E., Krasnov A.N., Georgieva S.G., Kerkerian-Le Goff L., Ugrumov M.V. Tyrosine hydroxylase expression and activity in nigrostriatal dopaminergic neurons of MPTP-treated mice at the presymptomatic and symptomatic stages of parkinsonism. // *J. Neurol. Sci.* 2014. Vol. 340. P. 198–207.
20. Levite M. Dopamine and T cells: dopamine receptors and potent effects on T cells, dopamine production in T cells, and abnormalities in the dopaminergic system in T cells in autoimmune, neurological and psychiatric diseases // *Acta Physiol (Oxf).* 2016. Vol. 216. # 1. P. 42–89.
21. Marek K., Jennings D. Can we image premotor Parkinson disease? // *Neurology.* 2009. Vol. 17. # 72. Suppl. 7. P. S21-S26.
22. Mingazov E.R., Khakimova G.R., Kozina E.A., Medvedev A.E., Buneeva O.A., Bazyan A.S., Ugrumov M.V. MPTP mouse model of preclinical and clinical Parkinson's disease as an Instrument for translational medicine // *Molecular Neurobiology*. 2018. Vol. 55. # 4. P. 2991–3006.
23. Navntoft C.A., Dreyer J.K. How compensation breaks down in Parkinson's disease: Insights from modeling of denervated striatum // *Mov. Disord.* 2016. Vol. 31. # 3. P. 280–289.
24. Naruse M., Satoh F., Tanabe A., Okamoto T., Ichihara A., Tsuiki M., Katabami T., Nomura M., Tanaka T., Matsuda T., Imai T., Yamada M., Harada T., Kawata N., Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan // *Endocr. J.* 2018. Vol. 65. # 3. P. 359–371.
25. Obeso J.A., Stamelou M., Goetz C.G., Poewe W., Lang A.E., Weintraub D., Burn D., Halliday G.M., Bezard E., Przedborski S., Lehericy S., Brooks D.J., Rothwell J.C. Hallett M., DeLong M.R., Marras C., Tanner C.M., Ross G.W., Langston J.W., Klein C., Bonifati V., Jankovic J., Lozano A.M., Deuschl G., Bergman H., Tolosa E., Rodriguez-Violante M., Fahn S., Postuma R.B., Berg D., Marek K., Standaert D.G., Surmeier D.J., Olanow C.W., Kordower J.H., Calabresi P., Schapira AH.V., Stoessl A.J. Past, present, and future of Parkinson's disease: a special essay on the 200th anniversary of the shaking palsy // *Mov. Disor*d. 2017. Vol. 32. # 9. P. 1264–1310.
26. Postuma R.B., Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease // Nat Rev Neurol. 2016. V. 12. N. 1. P. 622-634.
27. Redenšek S., Dolžan V., Kunej T. From genomics to omics landscapes of Parkinson's disease: revealing the molecular mechanisms // *Omics. J. Integr. Biol.* 2018. Vol. 22. P. 1–16.
28. Silber H.E., Frey N., Karlsson M.O. An integrated glucose-insulin model to describe oral glucose tolerance test data in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. #. 3. P. 246–256.
29. Sperling R. Potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease // *Neurobiol Aging.* 2011. Vol. 32 Suppl. 1. P. S37–S43.
30. Ugrumov M.V. Brain neurons partly expressing monoaminergic phenotype: distribution, development, and functional significance in norm and pathology. // In 3rd ed. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology (A. Lajtha, ed.), Neurotransmitter Systems (S. Vizi, eds.), 2008. P. 21–73.
31. Ugrumov M.V. Non-dopaminergic neurons partly expressing dopaminergic phenotype: Distribution in the brain, development and functional significance // *J. Chem. Neuroanat.* 2009. Vol. 38. P. 241–256.
32. Ugrumov M.V. Brain neurons partly expressing dopaminergic phenotype: location, development, functional significance, and regulation // *Adv. Pharmacol.* 2013. Vol. 68. P. 37–91.
33. Ugrumov M.V., Khaindrava V.G., Kozina E.A., Kkucheryanu V.G., Bocharov E.V., Kryzhanovsky G.N., Kudrin V.S., Narkevich V.B., Klodt P.M., Rayevsky K.S., Pronina T.S. Modeling of precliniical and clinical stages of Parkinson's disease in mice // *Neuroscience*. 2011. Vol. 181, P. 175–188.
34. Yacoubian T.A., Standaert D.G. Targets for neuroprotection in Parkinson's disease // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. V. 1792. N. 7. P. 676–687.
35. Zigmond M.J. Do compensatory processes underlie the preclinical phase of neurodegenerative disease? Insights from an animal model of parkinsonism // *Neurobiol. Dis.* 1997. Vol. 4. N. 3/4. P. 247–253.

A NEW PARADIGM TO COMBAT NEURODEGENERATIVE DISEASES BASED ON INTEGRATIVE PHYSIOLOGY AND TRANSLATIONAL MEDICINE

M.V. Ugrumov
Institute of Developmental Biologyб Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Summary. One of the global challenges in 21st century is the fight against socially significant neurodegenerative diseases (NDD), Alzheimer disease, Parkinson's disease and others. This is due to the large and rapidly increasing number of patients, as well as significant costs of their treatment. The low efficiency of treatment of NDD is explained by the fact that it is diagnosed many years after the onset of neurodegeneration by the appearance of motor symptoms in Parkinson's disease and a loss of memory in Alzheimer disease. By this time, the majority of specific neurons have already degenerated, and the compensatory reserve of the brain is depleted. Therefore, one of the priorities of neurology is the development of early (preclinical) diagnosis and preventive neuroprotective treatment of NDD, soon after the onset of neurodegeneration and long before the appearance of motor symptoms. Given that NDD are systemic and the degeneration of some peripheral and central neurons precedes that of specific brain neurons, the current paradigm for the development of preclinical diagnosis of NDD is mainly based on the search for markers as changes in body fluids (cerebrospinal fluid, blood). However, dozens of markers, which were found in patients at the clinical stage, are not specific. Our new approach to validation in animal models of markers found in patients showed that no more than 25% of markers can serve for early diagnosis. However, even in this case, the diagnosis will be non-specific. Therefore, for the first time in neurology and psychiatry, we have proposed a fundamentally new approach to the development of early diagnosis of NDD as a provocative test. Thus, an early diagnosis of Parkinson's disease was developed in animal models, using alpha-methyl-p-tyrosine, a reversible non-metabolizable inhibitor of tyrosine hydroxylase , a key enzyme in the synthesis of dopamine. In contrast to the diagnosis of PD at the preclinical stage, based on the search for changes in body fluids, the provocative test is specific. Indeed, it detects the latent failure of the nigrostriatal dopaminergic system, a key specific link in the regulation of motor behavior. Thus, this lecture shows the entire chain of translational medicine from fundamental knowledge of cellular and molecular mechanisms of neurodegeneration and neuroplasticity to the development of fundamentally new technologies for early diagnosis and preventive treatment of NDD. *This study was supported by the program of the Presidium of RAS № 41 BRMT (project № 0108-2018-0014).*

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА
190-летию Отца Российской физиологии
Ивана Михайловича Сеченова посвящается

ПОЛИМОДАЛЬНАЯ ИНТЕРОЦЕПТИВНАЯ СЕНСОРНАЯ СИСТЕМА

А.Д. Ноздрачёв
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Резюме. Работа является логическим продолжением исследований школы академика В.Н. Черниговского, благодаря которым возникло созданное им учение об интерорецепции.

«Великие деятели науки велики не только тем, что они сами сделали во время своей жизни, но и тем, что они завещали сделать будущим поколениям. К таким великим людям в науке мы по праву причисляем нашего общего учителя И.М. Сеченова».

Эти замечательные слова, произнесенные ближайшим учеником Ивана Михайловича – А.Ф. Самойловым в год 100-летия Сеченова, столь же значимо звучат и теперь, в 190-летие рождения великого ученого.

В жизнедеятельности человека особая роль принадлежит полимодальной интероцептивной сенсорной системе (ПИСС). Она воспринимает изменения внутренней среды и поставляет структурам нервной системы необходимую информацию для рефлекторной регуляции работы всех внутренних органов: механорецепторы реагируют на изменение давления в полых органах и сосудах, их растяжение и сжатие, хеморецепторы сообщают об изменениях химизма. Их роль, а также осмо-, термо- и иных видов интероцепторов особенно велика в рефлекторном регулировании и поддержании постоянства внутренней среды.

ПИСС является специальным навигатором поведения висцеральных органов, систем и в конечном счете целого организма. Впервые об этом заговорил И.М. Сеченов, продолжил И.П. Павлов, открыл и детально рассмотрел основные принципы, а также механизмы функционирования В.Н. Черниговский.

Подобно кристаллу, интероцептивная сенсорная система состоит из большого числа граней-компонентов. Граней таких не счесть; каждая со своей основной хемо-, механо-, осмо-, термо-. иммуно- и т.д чувствительностью. Но есть и многовалентные грани, наиболее универсальной из которых является болевая чувствительность. С другими основными определяющими гранями она способна взаимодействовать не только в определенной последовательности, но даже и одновременно с несколькими из них. Возможно, благодаря именно такой конструктивной конвергентно-дивергентной особенности интероцептивной сенсорики, да и еще в привязке к анатомической топографии, ее можно рассматривать как одну из существенных деталей механизма формирования общетревожного сигнала – своеобразной внутренней пожарной сирены.

В филогенетическом ряду позвоночных животных чувствительные окончания, лежащие в межклеточном пространстве висцеральных органов, выглядят в виде своеобразной многомерной сети, пронизывающей всю иннервируемую массу. Именно в ячейках этой сети и располагаются мышечные или секреторные клетки. Как правило, они не имеют каких-либо особых специализированных контактных приспособлений и устройств. Такой тип иннервации ткани, когда абсолютное большинство клеток контактирует практически напрямую с сенсорными терминалями, можно считать способом межтканевого взаимодействия или прямой чувствительной иннервацией. Вся первичная сенсорная функция в этом случае природой целиком перекладывается на мембранную вне- и внутриклеточную рецепцию иннервируемых тканей.

Это паттерн-распознающие (TLRs) мембранные рецепторы. Они впервые выделены у дрозофилы, позднее у млекопитающих, включая человека и даже у растений. TLRs представляют собой белковые комплексы из нескольких аминокислот, рассматриваемые как ключевой компонент врожденного и приобретенного иммунитета (Нобелевская премия по физиологии или медицине (биологии) 2012 г. B. Bolter, J. Haftman, R. Steinman). Главная биологическая роль этих рецепторов состоит в защите от инфекций, участии в процессах регенерации и апаптозе. TLRs экспресируются с ванилоидными (болевыми) рецепторами той же нервной клетки, что убедительно свидетельствует об их взаимодействии уже в механизмах молекулярного уровня.

В проведении воспринятой информации участвуют волокна стволов и ветвей всех трех частей автономной нервной системы (симпатической, пара- и метасимпатической). В зависимости от характера информации, определяющей уровень поведения висцерального рабочего органа, сенсорная система способна использовать собственные (например, желудок-кишка) и сопряженные (там же, но уже с дополнительной сосудистой реакцией) рефлексы. Это будет исходный висцеро-висцеральный уровень взаимоотношений. По мере нарастания возбуждение овладевает соматическим опорно-двигательным аппаратом, выходя таким образом на более высокий спинальный висцеро-соматический уровень, а затем к реакции дополнительно подключается функциональные структуры и некоторых экстрасенсорных систем. В результате формируется следующий – висцеросенсорный уровень, характеризующийся возникновением четких зрительных, вестибулярных и прочих расстройств, чаще всего сопровождающихся болевым синдромом. Такова уровневая поведенческая иерархия организма в целом в зависимости от вида и силы интероцептивного стимула. Это представление может найти реальное продолжение в целом ряде прикладных и особенно клинических направлений.

Проводящие пути и центры ПИСС представлены в основном блуждающим, чревными и тазовым нервами. Блуждающий нерв передает афферентные сигналы в ЦНС от практически всех органов грудной и брюшной полости, чревный нерв – от желудка, брыжейки и тонкой кишки, а тазовый – от органов таза. Импульсы от многих интероцепторов проходят по задним и

вентролатеральным столбам спинного мозга. Интероцептивная информация поступает в ряд структур ствола мозга и подкорковых образований. Особо важную роль играет *гипоталамус*, где имеются проекции практически всех висцеральных нервов и соответственно органов. Высшим отделом висцеральной сенсорной системы является кора больших полушарий головного мозга.

Возбуждение некоторых интероцепторов приводит к возникновению четких локализованных ощущений, т.е. к восприятию, например, при растяжении стенок мочевого пузыря или прямой кишки. В то же время возбуждение интероцепторов сердца и сосудов, печени, почек, селезенки, матки и ряда других органов не вызывает таких ясно осознаваемых ощущений. И.М. Сеченов указывал на «темный, смутный» характер этих ощущений.

Информация о состоянии висцеральной сферы организма передаётся в центры управления по нескольким каналам. Этими каналами являются: 1 – соматические афференты с клеточными телами в спинальных ганглиях (их немного, но они обязательно есть); 2 – симпатические, пара- и метасимпатические афференты с нервными клетками в пре-, паравертебральных, черепных, тазовых узлах соответственно; 3 – метасимпатические висцерофугальные пути и 4 – собственно местные чувствительные метасимпатические структуры интрамуральных ганглиев.

Полые висцеральные органы, обладающие присущим им моторным ритмом (нижние дыхательные пути, пищеварительный тракт, сердце, мочеточник и др.), уникальны тем, что их многочисленные *первичные висцерофугальные афферентные метасимпатические нейроны* (ПВФАМН), а также собственно местные *первичные метасимпатические афферентные нейроны* (ПМАН) не посылают своих аксонов непосредственно в ЦНС. Существование обоих типов установлено лишь в конце 90-х годов минувшего столетия.

ПВФАМН являются не более, чем афферентной частью висцеро-висцеральных рефлекторных дуг экстраганглионарного (внеорганного) уровня замыкания, в то время как ПМАН в интрамуральных ганглиях стенки иннервируемого органа синаптически контактирует с интернейронами и моторными нейронами *метасимпатических функциональных модулей* местных нервных сетей. Они прежде всего дают начало *собственным рефлексам,* осуществляющим координацию моторных актов органа, секреторных и экскреторных процессов, эндокринного и иммунного управления, определяют уровень кровоснабжения и т.д.

Профессор С.-Петербургского императорского университета А.С. Догель представил точное описание формы тела, и, отчасти, отростков этих нейроцитов. Он предположил, что крупные округлые или овальные нейроны (клетки Догеля II типа), которые посылают отростки в слизистую оболочку, а также к другим ганглиям в пределах кишки, являются внутренними сенсорными нейронами. Но должно было пройти еще более 100 лет, прежде чем это положение было окончательно доказано физиологически.

ПВФМАН обладают весьма определенным репертуаром ионных каналов, ионных токов и вторичных месенжеров, с помощью которых и осуществляется контроль их возбудимости. В этот репертуар включаются токи гиперполяризационного потенциала *Iahp*, которые связаны с открытием калиевых каналов (IK). Еще одним заметным током является активированный гиперполяризацией катионный ток *Ih*, который осуществляется через активируемые гиперполяризацией нуклеотид-зависимые (HCN) каналы. У ПВАН активация протеинкиназы А и протеинкиназы С (PKA, PKC) приводит к фосфорилированию и закрытию IK каналов, тем самым, увеличивая возбудимость ПМАН. Эти ферменты активируются нейротрансмиттерами, гормонами, и цитокинами. Требуется дальнейшее изучение изменений их возбудимости в моделях заболеваний, что даст возможность идентифицировать терапевтические вещества, воздействующие на ионные каналы и вторичные мессенджеры.

При исследовании физиологически свойств ПВФАМН на препаратах превертебральных ганглиев и связанных с ними сегментов кишки установлено, что они являются чувствительными к объему или, иначе говоря, растяжению эффектора, а также, что синаптические явления в ганглиях блокируются антагонистами никотиновых рецепторов. Прямая запись от ПВФАМН каудальных (нижних) брыжеечных ганглиев, меченых с помощью ретроградного транспорта красителя, показала, что кишечно-фугальные нейроны активируются и напрямую через синапсы, образуемые на них другими нейроцитами кишечной стенки. Допускается существование механосенсора, передающего одновременно информацию посредством других типов нейронов.

Для специфических видов чувствительности адекватным раздражителем служит определенный физический фактор, для боли же нет единого универсального раздражителя. Болевые ощущения возникают, в основном, при повреждениях тканей органов и сигнализируют о таких их состояниях, которые требуют специальных приспособительных реакций. Однако будет недостаточным сказать, что ноцицептивные стимулы вызывают у здорового организма формирование специфических реакций, направленных на преодоление повреждающих воздействий. При определенном соотношении силы и возбудимости ноцицептивной системы сенсорные сигналы, поступающие в мозг, приводят к формированию болевых ощущений. Характерно, что боль, сопровождающая патологическую деформацию тканей, включает много составляющих разной модальности.

Следует подчеркнуть, что между терминами ноцицепция и боль существует определенное отличие. Ноцицепция отражает нейрофизиологические проявления, вызываемые стимулом, в то время как боль вовлекает восприятие вредоносного для организма стимула, вызывающего отвращение. Боль требует способности к абстракции и обработке сенсорных импульсов. Вредоносный стимул способен спровоцировать реальное или потенциальное повреждение, не обязательно причиняющее боль. Возможно, что многообразие проявлений боли при действии повреждающих стимулов и явилось одной из причин, почему Ч. Шеррингтон (1969) и использовал для подобных стимулов термины «ноцицептивные» или «вредоносные», а не «болевые» или «алгезические».

Система формирования защитных рефлексов не способна адекватно реагировать на все виды повреждающих стимулов. К тому же, у отдельных особей она развита в разной степени. Ряд заболеваний сопровождается ослаблением или даже полным исчезновением такого комплекса реакций, а при некоторых стрессовых ситуациях возможно развитие глубокой *гипоалгезии*, когда даже ранение не сопровождается чувством боли. С другой стороны, стресс может сопровождаться возрастанием чувствительности к ноцицептивным стимулам, т.е. развитием *гипералгезии*.

Клинические наблюдения во время операций свидетельствуют о том, что внутренние органы по сравнению с наружными покровами относительно менее чувствительны к таким воздействиям, как разрез, ожог, сжатие. Тем не менее, они восприимчивы к смещениям типа скручивания и растяжения. Например, разрез кишки не вызывает боли, а натяжение мочевого пузыря или брыжейки аппендикса чрезвычайно болезненно. Кроме того, болями сопровождаются спазмы гладкомышечных органов (желчные протоки, кишка, мочеточник и др.), сосудов сердца (стенокардия), конечностей, особенно если им сопутствует нарушение кровообращения.

Электрофизиологические исследования показали, что импульсы, вызывающие ощущение боли, проводятся афферентными волокнами двух типов. Одни из них относятся к группе А. Это тонкие *миелинизированные* волокна со скоростью проведения возбуждения 5–15 м/сек. Другие, относящиеся к группе С – тонкие *немиелинизированные* волокна со скоростью проведения возбуждения 1–2 м/с. Считается, что эти два типа волокон проводят разные болевые ощущения. При стимуляции медленно проводящих С-волокон испытывается отсроченная тупая диффузная длительная боль (протопатическая). Стимуляция тонких миелинизированных Aδ-единиц воспринимается как острая, четко локализованная, быстро утихающая (эпикритическая) боль.

Между интенсивностью повреждения тканей и болью не всегда соблюдается строгая корреляция. Например, ингаляция угарного газа или радиационное облучение могут быть смертельными, не вызывая при этом чувства опасности или болевых ощущений. В этом контексте боль, испытываемую при подобном типе стимула, характеризуют как ноцицептивную.

Система формирования защитных рефлексов не способна адекватно реагировать на все виды повреждающих стимулов. К тому же, у отдельных особей она развита в разной степени. Ряд заболеваний сопровождается ослаблением или даже полным исчезновением такого комплекса реакций, а при некоторых стрессовых ситуациях возможно развитие глубокой гипоалгезии, когда даже ранение не сопровождается чувством боли. С другой стороны, стресс может сопровождаться, напротив, резким возрастанием чувствительности к ноцицептивным стимулам, т.е. развитием гипералгезии.

Электрофизиологические исследования показали, что импульсы, вызывающие ощущение боли, проводятся афферентными волокнами двух типов. Одни из них относятся к группе А. Это тонкие миелинизированные волокна со скоростью проведения возбуждения 5-15 м/сек. Другие, относящиеся к группе С – тонкие немиелинизированные волокна со скоростью проведения возбуждения 1-2 м/с. Считается, что эти два типа волокон проводят разные болевые ощущения. Так, при стимуляции медленно проводящих С-волокон испытывается отсроченная тупая диффузная длительная боль (протопатическая). Стимуляция тонких миелинизированных Aδ- единиц воспринимается как острая, четко локализованная, быстро утихающая (эпикритическая) боль.

Ноцицептивные периферические входы образуют моносинаптические связи с нейронами пластины I рога спинного мозга и интернейронами пластин I и II. Отростки нейронов пластины I передают ноцицептивную информацию в центры ствола мозга и далее информация следует в кортикальные центры. Большинство нейронов дорзальных рогов являются интернейронами, а не проекционными нейронами. Эти интернейроны могут быть возбуждающими или тормозными. Дополнительно к импульсам, приходящим к ним с периферии, интернейроны получают сигналы из мозговых центров и от местных интернейронов. Поэтому считается, что именно они играют ключевую роль в регуляции общего "уровня возбудимости" и, следовательно, выходящего из поверхностных пластин дорсального рога потока импульсов.

Поверхностные пластины дорсального рога спинного мозга – конечная цель Aδ- и С-афферентных волокон, проводящих вредоносные, термические стимулы и безвредные механические стимулы. Каждая из этих модальностей поднимается по дискретным параллельным нервным путям. Перед окончанием в задних рогах нервные волокна могут направляться к нескольким пластинам. Разветвляясь, они формируют связи с другими многочисленными нервными клетками. Однако имеется также возможность для взаимодействия и информационного обмена между модальностями внутри пластин.

Технические достижения последних лет позволили подробно исследовать не только нейроны известного фенотипа, но и ионные каналы и рецепторы. В результате выяснилось, что нейроны поверхностных слоев дорзальных рогов являются гетерогенной группой клеток. Например, в пластине II обнаружено четыре четких морфологических класса нейронов: островковые, центральные, вертикальные, и радиальные клетки**,** отличающиеся размерами сомы, а также ориентацией и протяженностью их дендритов. Плотные дендриты островковых нейронов широко разветвляются в ростракаудальной плоскости, у вертикальных нейронов они проецируются вентрально, а у радиальных – расходятся по всем направлениям. Центральные нейроны морфологически подобны I типу клеток по Догелю но имеют менее интенсивно разветвляющиеся дендриты.

Характерно, что рефлексы, вызванные возбуждением ноцицептивных афферентных волокон, осуществляются не только по рефлекторным дугам, замыкающимся на разных уровнях ЦНС, но и в автономных (вегетативных) ганглиях. При поражении внутреннего органа он может стать очагом патологического раздражения, вызвать болевые ощущения, двигательные, секреторные и другие нарушения функций не только пораженного очага, но и других внутренних органов. Например, при воспалении желчных путей боль ощущается в области сердца (сопряженный висцеровисцеральный рефлекс).

Поражение внутренних органов может иррадиировать и в определенные поверхностные участки тела. Так, при заболеваниях мочеточников, мочевого пузыря, яичников, простаты и семенников может повышаться чувствительность в области поясницы и крестца. При заболеваниях сердца боль распространяется в область левого плеча и левой лопатки. При поражении внутренних органов возникают *висцеромоторные рефлексы* в виде контрактур группы мышц брюшной стенки. Активность полисинаптических рефлекторных путей возбуждает мотонейроны не только соответствующего сегмента, но также функционально связанных с ним мышц. Так, боли в брюшной полости вызывают напряжение мышц брюшной стенки, и такие пациенты часто лежат, подогнув колени, потому что сгибатели ног возбуждаются теми же самыми афферентными волокнами. От внутренних органов могут возникать вазомоторные рефлексы, вызывающие спазмы или расширение сосудов.

Методы, разработанные в последние годы, позволили преумножить знания о типах нейронов поверхностных слоев дорсальных рогов спинного мозга, их связей и поведении у интактных животных. Теперь необходимо проанализировать новую подробную информацию в свете расширяющегося количества молекулярных мишеней, предположительно возможных для терапии хронической боли. Особенно необходимо установить распределение важных мембранных рецепторов в специфических типах В нейронов и в определенных цепях дорсальных рогов спинного мозга, чтобы их можно было бы использовать в качестве селективных мишеней для манипулирования возбудимостью и передачей болевых сигналов через спинной мозг.

В 1934 г. И.П. Павлов писал: «Да, я рад, что вместе с Иваном Михайловичем и полком моих дорогих сотрудников мы приобрели для могучей власти физиологического исследования вместо половинчатого весь нераздельно животный организм. И это – целиком наша русская неоспоримая заслуга в мировой науке, в общей человеческой мысли».

Список литературы

1. Сеченов И.М. *Рефлексы головного мозга*. М. Изд-во Академии наук СССР,1961. 99 с.
2. Павлов И.П. *Полное собрание сочинений*. Т. I–V. М., Л., 1940–1949.
3. Черниговский В. Н. *Интероцепторы*. М. Медгиз. 1960. 659 с.
4. Мусящикова С.С., Черниговский В.Н. *Кортикальное и субкортикальное представительство висцеральных систем*. Л. Наука. 1973. 286 с.
5. Ноздрачев А.Д. *Вегетативная рефлекторная дуга*. Л. Наука, 1978. 232 с.
6. Ноздрачев А.Д. *Физиология вегетативной нервной системы*. Л. Медицина. 1983. 296 с.
7. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. *Висцеральные афференты*. – СПб.: Информ-Навигатор. 2011. 416 с.
8. Смит К. *Биология сенсорных систем*. М. БИНОМ. Лаборатория знаний. 2019. 583 с.
9. Камардин Н.Н., Ноздрачев А.Д. *Осфрадиальная сенсорная система беспозвоночных*. СПб. Изд-во СПбГУ. 2004. 212 с.
10. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. *Интероцепция и нейроиммунные взаимодействия*. СПб. Наука. 2007. 295 с.
11. Ноздрачев А.Д., Лапицкий В.П. *Феномен истории естествознания Кафедра общей физиологии С.-Петербургского университета*. – СПб.: Изд-во СПБ ун-та, 2006. 374 с.
12. Ноздрачев А.Д, Губанов Н.И. *Сеченов и некоторые вопросы диалектики чувственного познания*. Вестник Санкт-Петербургского университета, 2005. Сер. 3, Вып. 3.

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ЗРЕНИЯ: РОДОПСИН

М.А. Островский
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
Кафедра молекулярной физиологии, Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Резюме. Зрительный пигмент родопсин – один из самых древних белков животного царства. В механизме зрительной рецепции он обеспечивает несколько ключевых физиологических функций: спектральную чувствительность, фототрансдукцию, световую и темновую адаптации. В лекции будут рассмотрены наиболее актуальные, активно обсуждаемые в последние годы проблемы молекулярной физиологии родопсина.

Фотохимия родопсина. Уникальная по скорости и эффективности фотоизомеризация 11-цис-ретиналя позволяет использовать энергию поглощённого родопсином кванта света на осуществление именно этой физиологически важной реакции, а не рассеивать её в виде тепла или флуоресценции.

Супрамолекулярная организация родопсина в фоторецепторной мембране. За последние годы появилась серия работ, согласно которым родопсин в мембране находится в димерной или олигомерной форме, образуя при этом паракристаллическую структуру. Как показывают результаты нашего мало-углового нейтронного и рентгеновского исследования, молекулы родопсина в фоторецепторной мембране расположены диффузно, в мономерной и/или димерной формах, с исключительно высокой плотностью и без какой-либо регулярной упаковки.

Фотолиз родопсина, свободный полностью-транс-ретиналь, бисретиноиды и липофусциновые гранулы. На последней стадии фотопревращения родопсина (фотолиза) происходит высвобождение свободного полностью-транс-ретиналя. Бисретиноиды также обладают довольно сильной флуоресценцией, на чём основан диагностический метод аутофлуоресценции глазного дна, пути усовершенствования которого будут представлены в докладе.

Зрительный пигмент родопсин – один из самых древних белков животного царства. Около миллиарда лет назад простейшие многоклеточные уже обладали родопсином как фотоинформационным белком. У фоторецепторных клеток во всех разнообразных по строению органах зрения – от примитивных светочувствительных клеток простейших организмов до фоторецепторных клеток рабдомерного или реснитчатого (палочки и колбочки) типа – светочувствительная молекула одна и та же – родопсин. Название «родопсин» происходит от двух греческих слов: «rhodo» – розовый и «opsis» – видеть. До конца 50-х – начала 60-х годов он назывался «зрительным пурпуром», а ещё ранее Sehestoff (Boll, 1876). На протяжении почти 150 лет родопсин продолжает привлекать внимание исследователей, остаётся «горячей точкой» современной биологии.

В механизме зрительной рецепции родопсин обеспечивает несколько ключевых физиологических функций: спектральную чувствительность, фототрансдукцию, световую и темновую адаптации. В лекции будут рассмотрены наиболее актуальные и активно обсуждаемые в последние годы проблемы молекулярной физиологии родопсина.

Супрамолекулярная организация родопсина в фоторецепторной мембране

Традиционное представление о механизме фототрансдукции у позвоночных основано на свободном перемещении в жидкой (вязкость около 2 пуаз) фоторецепторной мембране белков: как самого родопсина, так и белков ферментативного каскада усиления. Поглощения палочкой (сумеречное зрение) всего одного кванта света достаточно для возникновения в ней фоторецепторного сигнала. При этом первым шагом в механизме фототрансдукции является активация одной молекулой родопсина (метародопсином II) порядка 200 молекул трансдуцина. В мономерной форме родопсин способен взаимодействовать и активировать не только трансдуцин, но и другие белки фоторецепторного каскада, например, связывать арестин [1]

Вместе с тем, за последние годы появилась целая серия работ, выполненных, в основном, методами атомно-силовой и криоэлектронной микроскопии, согласно которым родопсин в фоторецепторной мембране находится в димерной или олигомерной форме, образуя при этом паракристаллическую структуру. Суммируя эти работы, можно выделить четыре иерархических уровня олигомерной организации родопсина в фоторецепторной мембране: а) димер, б) ряд, образованный примерно десятью димерами, в) два таких ряда, образующих полосу и, наконец, г) несколько таких, параллельные расположенных полос. С одной стороны, олигомеризация родопсина несовместима с представлением о свободной диффузии родопсина в фоторецепторной мембране. С другой стороны, в ряде работ обсуждаются преимущества паракристаллической организации родопсина для осуществления процесса фототрансдукции.

Совокупность полученных к настоящему времени данных, в том числе и наших [2], указывают на то, что молекулы родопсина в фоторецепторной мембране могут находятся одновременно как в мономерной, так и димерной формах, причём соотношение этих форм зависит от целого ряда факторов. Как показывают результаты нашего мало-углового нейтронного и мало-углового рентгеновского исследования, молекулы родопсина в фоторецепторной мембране расположены диффузно, с исключительно высокой плотностью и без какой-либо регулярной упаковки [2]. По мнению В. И. Говардовского, с которым можно согласится, олигомеры родопсина не участвуют в процессе фототрансдукции, но при этом регулируемая олигомеризация родопсина могла бы быть одним из физиологических механизмов адаптации фоторецепторной клетки к меняющимся условиям освещения [3]. Свидетельством в пользу такого предположения могут служить недавние рентгеноструктурные данные, со-

гласно которым димеризация родопсина оказывает тормозное влияние на конформационные перестройки белковой части молекулы на стадии образования метародопсина II, а именно подавляет эти перестройки в ключевых для активации родопсина трансмембранных, альфа-спиральных «тяжах» [4]

В отличие от олигомеризации родопсина в фоторецепторной мембране наружного сегмента, непротиворечивой является картина его димеризации и агрегации во внутреннем сегменте зрительной клетки. Биосинтез родопсина, как известно, происходит во внутреннем сегменте, затем он транспортируется в наружный сегмент, где и осуществляет свои физиологические функции. Димеризация родопсина во внутреннем сегменте была убедительно показана; она необходима для его правильного синтеза и транспорта в наружный сегмент [5]. В случае же нарушения сложного и тонкого процесса биосинтеза, приводящего к неправильному сворачиванию (misfolding) белковой части молекулы (опсина), родопсин агрегирует, и это становится причиной дегенеративных заболеваний сетчатки [6].

Фотохимия

Уникальные фотохимические и спектральные свойства родопсина обеспечиваются взаимодействие 11-цис ретиналя с его ближайшим белковым окружением в хромофорном центре – одним из его самых консервативных доменов зрительных пигментов. Изомеризация в тесном белковом окружении свидетельствует об идеальном строении хромофорного центра и эффективнейшем взаимодействии 11-цис-ретиналя с окружающими его аминокислотными остатками. Результатом этого являются уникально высокая скорость и высокий квантовый выход фотореакции. Квантовый выход изомеризации равен 0.67, при этом в молекуле запасается 58% энергии поглощённого кванта света. Фотоизомеризация 11-цис-ретиналя в хромофорном центре родопсина является когерентным процессом [7], и её скорость составляется всего порядка 50 фс [8]. Активно приводящиеся в настоящее время исследования механизма фотоизомеризации ретиналя в зрительном родопсине и других ретиналь-содержащих белках открывают новые механизмы осуществления фотохимических реакций в целом.

Фотоизомеризация ретиналя фотообратима. Используя специально разработанную трёх-импульсную фемтосекундную лазерную систему, нами впервые при комнатной температуре была зарегистрирована обратимая реакция фотоизомеризации ретиналя в зрительном родопсине в фемтосекундном диапазоне времени: переход родопсина (ретиналь в 11-цис-изомерной форме) в первичный фотопродукт – фотородопсин (ретиналь в транс-изомерной форме), и затем, в ответ на поглощение второго кванта света, переход обратно из фотородопсина в родопсин [9]. Сравнительный анализ динамики обратной фотохимической реакции бактериородопина – более древнего белка и зрительного родопсина – эволюционно более позднего белка показывает, что эффективность этой реакции в случае бактериородопсина примерно в шесть раз выше, чем у зрительного родопсина; при этом как квантовые выходы прямой реакции (родопсин → фотородопсин) у них близки [10]. Можно думать, что низкий квантовый выход обратной реакции зрительного родопсина повышает надёжность его работы как триггера процесса фототрансдукции. Сверхбыстрые фотообратимые реакции ретиналь-содержащих белков позволяют рассматривать их как прообразы сверхбыстрых молекулярных фотопереключателей.

Биологический смысл уникально высокой скорости и высокого квантового выхода прямой реакции фотоизомеризации 11-цис-ретиналя заключается в том, что энергия поглощённого кванта света используется на осуществление именно этой реакции, а не рассеивается в виде тепла или высвечивается в виде флуоресценции, квантовый выход, который у родопсина исключительно мал.

Родопсин как G-белок-связывающий рецептор

Родопсин стал первым мембранным белком животного происхождения, двухмерная [11, 12] и трехмерная [13] структуры которого были определены. Существенно позже была установлена трехмерная структура фотоактивированного родопсина – метародопсина II, взаимодействующего с G-белком трансдуцином и активирующего его [14]

Зрительный родопсин – типичный представитель обширного семейства G-белок-связывающих. Многочисленные исследования с применением самых различных методов механизмов перехода родопсина из неактивного, темнового состояния в физиологически активное – в метародопсин II позволяет понять молекулярные механизмы активации всего класса G-белок-связывающих рецепторов. Существо этого механизме сводится к следующему: фотоизомеризованный ретиналь (в форме полностью-транс ретиналя) выполняет функцию агониста, вызывающего серию локальных, структурных изменений в окружающем его хромофорном центре, затем эти изменения в гидрофобной части молекулы передаются трансмембранным, альфа-спиральным «тяжам», смещения которых приводят к «обнажению» мест связывания с G-белком (трансдуцином) в гидрофильной, цитоплазматической части. Впервые «обнажение» мест связывания с G-белком на цитоплазматической поверхности молекулы родопсина фоторецепторной мембраны было показано нами с помощью метода спиновых меток [15]

Фотолиз родопсина, свободный полностью-транс-ретиналь и бисретиноиды

На последней стадии фотопревращения родопсина происходит гидролиз ковалентной связи Шиффова основания (фотолиз) и высвобождение в липидный бислой фоторецепторной мембраны свободного полностью-транс-ретиналя. В норме зрительный цикл обеспечивает быстрое удаление из фоторецепторной мембраны фототоксичного полностью-транс-ретиналя, синтез в клетках ретинального пигментного эпителия нового 11-цис-ретиналя и доставку его в наружный сегмент к хромофорному центру опсина. В конечном счёте, в ходе зрительного цикла осуществляется сложный, многокомпонентный процесс регенерации родопсина, лежащий в основе механизма темновой адаптации зрительной клетки. Нарушение зрительного цикла на любой из его стадий приводит, как правило, к дистрофическим заболеваниям сетчатки. Одно из таких нарушений — это нарушение системы удаления из фоторецепторной мембраны полностью-транс-ретиналя, приводящие к образованию бисретиноидов. Би-

сретиноиды входят в состав липофусциновых гранул («пигмента старости»), образующихся в клетках ретинального пигментного эпителия как следствие неполной лизосомальной деградации обломков наружных сегментов фоторецепторов. Бисретиноиды, продукты их фотоокисления и фотодегадации, а также ряд конъюгатов транс-ретиналя, являются источниками фотоиндуцированного образования активных форм кислорода. Бисретиноиды также обладают довольно сильной флуоресценцией, на чём основан диагностический метод аутофлуоресценции глазного дна.

В начале 90-х годов нами впервые было показано, что липофусциновые гранулы при действии видимого света, особенно коротковолнового, способны образовывать суперокисные радикалы [16, 17]. Образование липофусциновыми гранулами активных форм кислорода, и их фототоксичность в отношении клеток ретинального пигментного эпителия были затем многократно показаны. При этом нативные липофусциновые гранулы, содержащие неокислённые бисретиноиды, обладают большей фототоксичностью для культуры клеток ретинального пигментного эпителия, чем фотоокисленные гранулы, содержащие продукты окисления и деградации бисретиноидов [18]. Фототоксичность липофусциновых гранул, интенсивно накапливающихся в клетках ретинального пигментного эпителия с возрастом и особенно при дегенеративных заболеваниях сетчатки, рассматривается как решающий фактор в механизме повреждающего действия света на сетчатку и ретинальный пигментный эпителий.

С возрастом и при патологии, как нами было показано, в липофусциновых гранулах повышается относительное содержание продуктов фотоокисления и фотодеградации бисретиноидов; при этом только при патологии наблюдается смещение максимума спектра их флуоресценции в коротковолновую область [19] Такое смещение, отражающее повышенное содержание окисленных бисретиноидов при патологии (возрастная макулярная дегенерация) и регистрируемое методом аутофлуоресценции глазного дна, может быть использовано в качестве ранней диагностики дегенеративного процесса в ретинальном пигментном эпителии и сетчатке глаза [20-22].

Литература

1. Tsukamoto et al. Monomeric rhodopsin is the minimal functional unit required for arresting binding // *J. Mol. Biol.* 2010. Vol. 399. P. 501–511. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.04.029.
2. Feldman, et al. Small-angle neutron and X-ray scattering analysis of the supramolecular organization of rhodopsin in photoreceptor membrane. *BBA – Biomembranes*. 2019. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.05.022.
3. Govardovskii et al. Lateral diffusion of rhodopsin in photoreceptor membrane: a reappraisal // *Molecular Vision.* 2009. Vol. 15. P. 1717–1729 http://www.molvis.org/molvis/v15/a184.
4. Imamoto et al. Helical rearrangement of photoactivated rhodopsin in monomeric and dimeric forms probed by high-angle X-ray scattering // *Photochem. Photobiol. Sci.* 2015. Vol. 14. P. 1965.
5. Zhang et al. Dimerization of visual pigments *in vivo* // 2016. PNAS, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1609018113.
6. Park Rhodopsin Oligomerization and Aggregation *// J. Membr. Biol*. 2019. https://doi.org/10.1007/s00232-019-00078-1.
7. Смитиенко и др. Когерентные процессы при образовании первичных продуктов фотолиза зрительного пигмента родопсина. *ДАН* // 2008. Том 421. № 2. С. 277–228.
8. Johnson et al. Local vibrational coherences drive the primary photochemistry of vision // *Nature Chem.* 2015. Vol. 7. P. 980–986. doi: 10.1038/nchem.2398.
9. Smitienko et al. Femtosecond laser spectroscopy of the rhodopsin photochromic reaction: a concept for ultrafast optical molecular switch creation (ultrafast reversible photoreaction of rhodopsin) // *Molecules*. Vol. 19, № 11. P. 18351–18366. doi:10.3390/molecules191118351.
10. Feldman et al. Femtosecond spectroscopic study of photochromic reactions of bacteriorhodopsin and visual rhodopsin. // *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*. 2016. Vol. 164. P. 296–305, DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2016.09.041.
11. Овчинников и др. Полная аминокислотная последовательность зрительного родопсина. 1982. Том 8. № 10. С. 1424–1427.
12. Hargrave et al. The structure of bovine rhodopsin // *Biophys. Struct. Mech.* 1983. Vol. 9. P. 235–244.
13. Palczewski et al. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor // Science. 2000. Vol. 289. P. 739–745.
14. Choe et al. Crystal structure of metarhodopsin II // *Nature*. 2011. Vol. 471. P. 651.
15. Погожева и др. Фотоиндуцированные изменения в гидрофильной области молекулы родопсина. Исследование методом ЭПР-спектроскопии с переносом насыщения // *Биологические мембраны*, 1985. Том 2, № 9, С. 880–896.
16. Островский и др. (1) Способность липофусциновых гранул из ретинального пигментного эпителия глаза человека фотосенсибилизировать окисление липидов при действии видимого света. // *Сенсорные системы*, 1992. Том 6. № 3. С. 51–54.
17. Boulton et al. Lipofuscin is a photoinducible free radical generator. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol*. 1993. Vol. 19. P. 201–204.
18. Островский и др. Сравнение фототоксичности неокисленных и фотоокисленных липофусциновых гранул на культуру клеток ретинального пигментного эпителия (не опубликовано).
19. Feldman et al. Changes in spectral properties and composition of lipofuscin fluorophores from human retinal pigment epithelium with age and pathology // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2015. Vol. 407. # 4, P. 1075–1088.
20. Yakovleva et al. Time-of-flight secondary ion mass spectrometry to assess spatial distribution of A2E and its oxidized forms within lipofuscin granules isolated from human retinal pigment epithelium // *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2016. Vol. 408. P. 7521–7528. DOI: 10.1007/s00216-016-9854-8.
21. Feldman et al. Spectral analysis of fundus autofluorescence pattern as a tool to detect early stages of degeneration in the retina and retinal pigment epithelium. // *EYE*. 2018. Vol. 32. P. 1440–1448.
22. Патент РФ на изобретение: № 2651126 Способ раннего выявления возрастной макулярной дистрофии сетчатки.

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ ИМЕНИ П.Г. КОСТЮКА

СКРЫТЫЕ ЗВЕНЬЯ МОЗГОВЫХ СИСТЕМ

С.В. Медведев
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

Одной из основных задач нейрофизиологии и психофизиологии человека является исследование того, как мозг обеспечивает высшие виды деятельности человека. В работах последних трех десятилетий достаточно подробно изучены молекулярные и генетические механизмы работы мозга, картированы функции различных его зон. В последнее время все активнее изучаются структурные и функциональные связи между ними [1, 2]. Однако, ожидаемого прогресса в понимании именно принципов работы мозга, механизмов его системной работы пока нет.

Представления о системной работе мозга были сформированы еще в начале прошлого века. Так, в работах В.М. Бехтерева [3] говорилось о важности установления «взаимных соотношений» между структурами мозга, вовлекаемыми в обеспечение текущей деятельности. Теоретическое развитие этого направления в рамках целого ряда отечественных физиологических школ П.К. Анохина, М.Н. Ливанова, А.Р. Лурия, В.С. Русинова, О.М. Гриндель, Н.П. Бехтеревой создало основу для целых исследовательских программ по изучению суммарной электрической активности мозга и импульсной активности его нейронов. В результате сейчас общепринятым является положение о том, что высшие виды деятельности? обеспечиваются работой функциональных корково-подкорковых нейроанатомических систем. Эти представления существенно дополняются новыми данными об изменениях конфигураций структурных связей и функциональных взаимодействий, данными нейросетевого анализа как на микроуровне активности отдельных нейронов и их популяций, так и на макроуровне отдельных мозговых структур. Однако, несмотря на постоянное развитие методических возможностей, в нейрофизиологии до сих пор остается нерешенной проблема соотношения активности отдельных клеток (и их групп) и активности больших территорий мозга, наблюдаемых с помощью нейровизуализационных методов исследования.

Показателем нашего непонимания является отсутствие ответа на следующий вопрос. По порядку величины количество нейронов в мозге оценивается около 100 миллиардов [4], а скорость обмена информацией между нейронами – порядка сотен метров в секунду. Современные данные о работе мозга не дают возможности ответить на вопрос, как при такой скорости взаимодействия эти 86 миллиардов нейронов могут слаженно работать и объединятся в систему, быстродействие и возможности которой значительно превышают возможности всех современных компьютеров.

На наш взгляд решение этой проблемы может быть связано с выявлением общих закономерностей функционирования мозговых систем на микро- и макро-уровнях, которые позволили бы развить существующие представления о принципах работы мозга. В настоящей статье сделана попытка на основе наших исследований предложить непротиворечивую гипотезу работы такой системы.

При изучении импульсной активности нейронов мозга человека, в условиях имплантации электродов в диагностических и лечебных целях, были установлены важные свойства системной активности отдельных популяций нейронов. Была сформулирована концепция об обеспечении мыслительной деятельности корково-подкорковой структурно функциональной системой со звеньями разной степени жесткости [5, 6]. Жесткость звена означала относительное постоянство вовлечение данной популяции (звена) в обеспечение текущей деятельности в терминах изменения частоты разрядов. Чем сложнее деятельность, тем меньше жестких звеньев вовлекалось. Эти идеи получили подтверждение в работах продемонстрировавших вероятностно-статистическую организацию нервных клеток в «рабочие конструкции мозга» – нейронные ансамбли [7]. Характер жесткого или гибкого участия отдельного звена в работе системы мог динамически меняться не только между разными типами деятельности, но и на разных фазах их реализации [8]. Другими словами, системы, распространяющейся на весь мозг и изменяющей свои свойства в процессе функционирования. Правде показано это было, в основном, с помощью так называемых активационных исследований.

Особняком стояли исследования системы функциональных связей между дистантно расположенными нейронами [9]. Этот метод был разработан Герштейном [10, 11], и его суть заключалась в статистическом оценивании синхронности работы нейронов, зарегистрированных из разных точек мозга. В упомянутых работах исследовались совпадения с точностью до ширины нейронного импульса – 1 миллисекунда. Было обнаружено, что во время специально организованной предельно монотонной деятельности – корректурного теста – время от времени дистантно расположенные нейроны начинают на короткое время работать абсолютно синхронно. Мы рассматривали это явление как свидетельство о перестройке системы. Здесь необходимо подчеркнуть, что связи устанавливалась на короткое время, а не была непрерывной. Можно было предположить, что некоторое время системы работали независимо, потом «устанавливали связь» и снова работали независимо. Таким образом, была показана относительная независимость между локальными реакциями и разными формами статистических зависимостей между дистантно расположенными популяциями нейронов [12], которые могли свидетельствовать о наличии взаимосвязи в их сочетанной работе. Отсутствие выявленных локальных реакций нейронных популяций могло сопровождаться их включением во взаимодействие с другими зонами мозга.

До недавнего времени, подобное «поведение» не наблюдалось при изучении активности мозга на макро-уровне его отдельных зон. Во многом это было связано с тем, что методы функциональной нейровизуализации (ПЭТ и фМРТ), особенно в начале своего массового применения для изучения мозга, базировались на активационной парадигме по исследованию изменений локальной активности. Находились области изменения локального мозгового кровотока, и предполагалось, что они то и являются ведущими в обеспечении исследуемой деятельности. Причем в ряде работ приводилось доказательство того, что такое увеличение энергопотребления отражает повышение согласованной динамики нейрональной активности [14]. На этой основе был разработан очень важный и востребованный метод предоперационного картирования. Суть метода заключается в проведении предоперационного исследования мозгового обеспечения различных важнейших функций, таких, например, как

речь. Это делалось для того, чтобы в ходе нейрохирургической операции не задеть эти области (они ведь ничем не выделяются при взгляде на открытый мозг), и не вызвать их необратимое нарушение. Однако, в одном из наших исследований оказалось, что при обследовании в окрестности опухоли, зон, имеющих отношение к обеспечению речи, не было выявлено. Однако, в ходе операции при обратимом диагностическом охлаждении прилежащих к опухоли областей больной потерял речь. Естественно, охлаждение прекратили, и речь вернулась. Но почему же эти зоны не обнаружились во время фМРТ исследования? Для этого были исследованы корреляционные взаимоотношения гемодинамики между участками мозга, где проявлялась связанная с речью активность, и этой «скрытой» зоной [15]. Корреляционные исследования выявили, что эта зона в состоянии покоя или при выполнении речевой пробы связана с обеспечением речи, однако не меняет своего энергопотребления.

Целенаправленное изучение данного феномена показало, что практически при любой исследуемой на базе фМРТ деятельности выявляются структуры мозга, которые, не изменяя уровня своего энергопотребления, включаются в систему взаимодействующих звеньев, обеспечивающих текущее поведение. Такое их поведение не позволяет выявить подобные зоны с помощью обычного нейровизуализационного картирования. Впоследствии было опубликовано несколько работ по целенаправленному изучению локальной активности и дистантных взаимодействий гемодинамических сигналов, анализируемых с помощью так называемого метода психофизиологических взаимодействий [16]. С помощью метода определяется не только степень корреляции или же и направленность взаимодействия? Так, феномен несоответствия между показателями энергопотребления и психофизиологических взаимодействий был продемонстрирован при изучении эпизодической памяти [17, 18], продукции речи [19], при повторном просмотре видео роликов [20], разном характере вовлечения рабочей памяти при подготовке к реализации действий [21, 22], сознательной лжи [23].

Для проверки универсальности данного эффекта нами было предпринято целенаправленное сопоставительное исследование зависимости локальных характеристик энергопотребления и дистантных взаимодействий (по методу психофизиологических взаимодействий) от сложности целенаправленной деятельности. [22, 24]. Например, для звена в веретенообразной извилине было продемонстрировано динамическое изменение набора структур мозга, с которыми устанавливались дистантные функциональные взаимодействия в зависимости от сложности (абстрактности) запоминаемой инструкции при подготовке к реализации действия (двустимульная Go/NoGo парадигма) [21]). Похожий эффект был получен при изучении сознательных ложных действий: помимо изменений локального кровотока в структурах лобно-теменной нейроанатомической системы и в хвостатых ядрах [25], вовлечение правого теменно-затылочного стыка выявлялось только при анализе данных фМРТ методом психофизиологических взаимодействий [23]. И, наконец, исследование процессов порождения [26, 27] и восприятия [28] регулярных и нерегулярных глаголов русского языка, а также восприятия ошибок согласования при чтении предложений [29], выявило воспроизводимое взаимодействие левой нижней лобной извилины с зонами височной коры, изменения локальной активности в которых не было выявлено в активационном исследовании.

На основании полученных данных нами был сделан вывод не только об универсальности описанного явления, что подтверждается и в независимых исследованиях [30], но и о физиологическом значении наблюдаемого разностного и непостоянного характера вовлечения одних и тех же звеньев в обеспечение текущей деятельности. Учитывая тот факт, что подобная картина наблюдалась и при изучении импульсной активности нейронных популяций, правомочно, на наш взгляд, говорить о феномене скрытых звеньев мозговых систем. Не изменяя своего энергопотребления, такие звенья включаются в системную работу мозга, что наблюдается как на микро-, так и на макро-уровнях организации его функциональной активности.

Таким образом показано, что вместо чрезвычайно ограниченного набора активированных областей мы имеем дело с разветвлённой в пространстве скрытой системой. Ее скрытые элементы непрерывно загружены и не изменяют своего энергопотребления при обеспечении той или иной деятельности. Остается открытым вопрос о быстродействии, поднятый в начале статьи. Принимая во внимание описанные результаты исследования нейронной активности, можно сделать предположения о том, как это может быть организовано.

Учитывая отсутствие вызванной активации при участии в решении задачи, можно предположить, что эти области являются автономно работающими «процессорами», обеспечивающими деятельность мозга в данный момент. Можно провести аналогию с большим начальником, который меняет ритм и интенсивность своей работы в зависимости от задачи (активируется или расслабляется), и его аппаратом, который занимается обеспечением его деятельности в спокойном режиме с 9 до 18. Конкретный вид деятельности меняется, но интенсивность работы аппарата остается прежней. А тогда возникает совершенно другие требования к быстродействию. Внутри рабочей группы – близко расположенный ансамбль нейронов можно предположить более быстрые взаимодействия, чем передача по аксону. Эта рабочая группа интенсивно работает весь день или неделю и в результате передает начальнику краткий доклад о своей работе. Именно этот аппарат и является скрытым звеном. На передачу такого доклада не требуется столько же времени, сколько необходимо при непосредственном участии «начальника» в работе группы.

Таким образом, в развитие концепции о системах со звеньями различной степени жесткости, распределенными в пространстве и принципиально динамичными во времени, можно выдвинуть гипотезу, что для обеспечения высших видов деятельности складывается неоднородная блочная система, имеющая активирующиеся элементы, но большая часть которой является скрытой. Элементы этой системы являются относительно независимыми «процессорами» (гибкие звенья), модулирующими работу целостной системы.

Исследования мозговых систем обеспечения речевой деятельности (порождения и восприятия слов, восприятия ошибок согласования) и сознательных ложных действий были выполнены при поддержке Российского научного фонда (гранты № 16-18-00041 и № 16-18-00040 соответственно). Исследование мозгового обеспечения подготовки действий проводилось при поддержке программы фундаментальных исследований президиума РАН (I.43 «Фундаментальные основы технологии физиологических адаптаций»).

Список литературы

1. Friston K.J. Functional and Effective Connectivity: A Review // *Brain Connectivity*. 2011. Vol. 1. P. 13.
2. Fornito A., Zalesky A., Bullmore E. Fundamentals of brain network analysis. Academic Press Cambridge. 2016. 476 p.
3. Бехтерев В.М. Проводящие пути спинного и головного мозга. Санкт-Петербург: издание К. Л. Риккера, Типография В. Безобразова и Комп. 1896. 782 с.
4. Azevedo F.A., Carvalho, L.R., Grinberg, L.T., et al. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain // *Journal of Comparative Neurology.* 2009. Vol. 513. P. 532–541.
5. Бехтерева Н.П. Некоторые принципиальные вопросы изучения нейрофизиологических основ психических явлений у человека. Глубокие структуры мозга человека в норме и патологии. 1966. С. 18–21.
6. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л.: Медицина. 1974. 246 с.
7. Коган А.Б., Чораян О.Г. Вероятностные механизмы нервной деятельности. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовск. ун-та. 1980. 176 с.
8. Гоголицын Ю.Л. Компонентный анализ импульсной активности нейронов. Л.: Наука. 1987. 142 с.
9. Кроль Е.М., Медведев С.В. Об исследовании связей между дистантно расположенными нейронными популяциями мозга // *Физиология человека.* 1982. Том 8. С. 667.
10. Gerstein G.L., Perkel D.H. Mutual temporal relationships among neuronal spike trains // *Biophysical journal*. 1972. Vol. 12. #5. P. 453–473.
11. Gerstein G.L., Kirkland K.L. Neural assemblies: technical issues, analysis, and modeling // Neural Networks. 2001. Vol. 14. P. 589–598.
12. Медведев С.В. Нейрофизиологические корреляты системообразования при мыслительной деятельности // *Дис. д-ра биол. наук:* Ленинград. 1987. 288 с.
13. Медведев С.В., Пахомов С.В. *Динамическая организация мозговых систем* Л.: Наука. 1989. 246 с.
14. Chawla D., Lumer E.D., Friston K.J. Relating macroscopic measures of brain activity to fast, dynamic neuronal interactions // *Neural Computation* 2000. Vol. 12. P. 2805–2821.
15. Киреев М.В., Захс Д.В., Коротков А.Д. и др. Современные методы функциональной томографической нейровизуализации в исследовании функций больного и здорового мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2013. Том. 99. № 1. С. 53
16. Friston K.J., Buechel C., Fink G.R. et al. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging // *NeuroImage*. 1997. Vol. 6. P. 218.
17. Gerchen M.F., Bernal-Casas D., Kirsch P. Analyzing task dependent brain network changes by whole-brain psychophysiological interactions: A comparison to conventional analysis // *Hum Brain Map*. 2014. Vol. 35. P. 5071–5082.
18. Gerchen M.F., Kirsch P. Combining task-related activation and connectivity analysis of fMRI data reveals complex modulation of brain networks // Human brain mapping. 2017. Vol. 38. P. 5726–5739.
19. Kireev M., Slioussar N., Korotkov A.D. Changes in functional connectivity within the fronto-temporal brain network induced by regular and irregular Russian verb production // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 36.
20. Andric M., Goldin-Meadow S., Small S.L., et al. Repeated movie viewings produce similar local activity patterns but different network configurations // *NeuroImage.* 2016. Vol. 142. P. 613–627.
21. Киреев М.В., Коротков А.Д., Машарипов Р.С., Медведев С.В. Особенности системной организации мозговых систем, вовлекаемые в обеспечение подготовки действий // *Электронный научно-образовательный вестник Здоровье и образование в XXI веке.* 2018. Том. 20. С. 26–32.
22. Киреев М.В. Системная организация работы мозга при обеспечении целенаправленного поведения // *Дис. д-ра биол. наук*. Санкт-Петербург. 2017. 304 с.
23. Kireev M., Korotkov A., Medvedeva N. et al. Deceptive but not honest manipulative actions are associated with increased interaction between middle and inferior frontal gyri // *Front. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 482.
24. Medvedev S.V., Kireev M.V., Korotkov A.D. Organization of the brain systems of aim-directed behavior: new data // *Human Physiology.* 2018. Vol. 44. P. 488–492.
25. Kireev M., Korotkov A., Medvedeva N. et al. Possible role of an error detection mechanism in brain processing of deception: PET-FMRI study // *International Journal of Psychophysiology*. 2013. Vol. 90. P. 291.
26. Slioussar N., Kireev M., Chernigovskaya T.V.. et al. An ER-fMRI study of Russian inflectional morphology // *Brain Lang.* 2014. Vol. 130. P. 33.
27. Kireev M., Slioussar N., Korotkov A.D. Changes in functional connectivity within the fronto-temporal brain network induced by regular and irregular Russian verb production // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 36.
28. Kireev M.V., Slioussar N.A., Chernigovskaya T.V., Medvedev S.V. Organization of functional interactions within the fronto-temporal language brain system underlying production and perception of regular and irregular Russian verbs // *International Journal of Psychophysiology*. 2018. Vol. 131. P. S13.
29. Slioussar N.A., Kireev M.V., Medvedev S.V. Differential involvement of prefrontal cortex in the processing of case agreement attraction in Russian: an FMRI study // *International Journal of Psychophysiology*. 2018. Vol. 131. P. S12–S13.
30. Di X. Biswal B.B. Toward Task Connectomics: Examining Whole-Brain Task Modulated Connectivity in Different Task Domains // Cerebral Cortex. 2018. bhy055, doi: 10.1093/cercor/bhy055

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ ИМЕНИ И.И. МЕЧНИКОВА

ИНФЕКТОЛОГИЯ: ОТ И.И. МЕЧНИКОВА – ДО НАШИХ ДНЕЙ

О.В. Бухарин
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, Оренбург, Россия

Резюме. Вековой путь микробиологии и иммунологии, достигших своего расцвета как за счет новых технологий, так и благодаря объединению этих базовых дисциплин, способствовало появлению инфектологии, науки об инфекции, изучающей условия взаимодействия микросимбионтов в системе «паразит-хозяин» на организменном и популяционном уровнях. На первом этапе было оценено явление персистенции микроорганизмов, его механизмы, роль пептидогликана (ПГ) как «биомишени» для системы иммунитета. Отмечено, что защита, либо изоляция ПГ бактерий от иммунной системы хозяина способствует персистенции (бактерионосительству) микроорганизмов. Представлены основы регуляции этого явления при инфекции. Критериями персистентного потенциала бактерий являются адаптивные характеристики микробов. Рассмотрена роль симбиотического подхода при изучении инфекции. Уточнена способность патогенов снижать защиту хозяина за счет ранее неизвестных секреторных антифакторов. Использование структуры ассоциативного симбиоза, где инфекция является трехвекторной моделью, выявило отсутствие наших знаний по одному из этих векторов – микросимбиоценозу, активно участвующему в регуляции и формировании гомеостаза хозяина. Изучение микросимбиоценоза в условиях ассоциативного симбиоза позволило, опираясь на информативные критерии, разработать способ определения «свой-чужой», способ биосовместимости пробиотических культур для создания новых консорциумов. Развернувшийся «пласт» работ по выявлению роли микробиоты в функционировании организма хозяина на этом не закончился. Уточняются механизмы защитного действия пробиотических препаратов через «кишечно-мозговую ось». Разрабатываемые материалы – свидетельство правоты взглядов нашего соотечественника И. Мечникова о полезной роли микробиома в жизнедеятельности самого человека.

Когда А. Левенгук открыл для нас мир микробов, в «океане» которого мы буквально «купаемся», то он не представлял себе с каким количеством «открытий чудных» нам предстоит еще познакомиться. 25 лет продолжалась дискуссия между Р. Кохом и И. Мечниковым на международных научных форумах – кто микробы для нас – друзья или враги? Доказательства были убедительными и объективными и с той и с другой стороны. И Нобелевский комитет уладил этот спор, присудив эту премию обоим ученым. Изучение роли микробов при инфекции способствовало формированию микробиологии и одновременно выяснению защитных ресурсов хозяина, его способности противостоять инфекции, т.е. иммунологии. Такой диалектический сценарий развития науки продолжается и сегодня, но уже на качественно новой симбиотической основе.

Толчком к пересмотру устоявшихся позиций послужила работа Нобелевского лауреата Дж. Ледерберга (2000), который уточнил представление о движущих силах инфекции. В обороте появилась новая терминология: «Микробиом» – совокупность всех видов микроорганизмов, проживающих на единой территории («микробиота»). Хозяин – «суперорганизм», в котором происходят активные трансгеномные модуляции метаболизма симбионтной микрофлоры, которая и составляет индигенную (нормальную) микрофлору. Но это уже – инфектология.

Инфектология – наука об инфекции, изучающая условия взаимодействия микросимбионтов в системе «паразит-хозяин» на организменном и популяционном уровнях.

После того, как сформировалась микробиология, изучающая биологические особенности патогенных микроорганизмов, а параллельно с ней иммунология, рассматривающая механизмы защиты хозяина от внедрения патогенов, стало ясно, что в жизни все гораздо сложнее и этими двумя участниками «схватка» возбудителя и хозяина не ограничивается. Выяснилось, что в исходе этого сражения оказалось существенным участие факторов внешней среды, в частности ее компоненты (физические, химические, биологические воздействия и социальные факторы), контролирующие баланс гомеостаза систем организма хозяина. Этот «комплекс окружающих условий» для хозяина оказался очень важен, так как нередко он менял исход инфекции, (гибель хозяина или выздоровление). И хотя латиняне утверждают: «Tertium non datur» (третьего не дано), но мы зачастую становимся свидетелями «заключения мирного соглашения» возбудителя болезни с хозяином, обозначаемого как персистенция (от лат. persistere – длительное переживание). Именно это стабильное явление в инфекционной патологии способствовало логичному переходу исследователей к изучению симбиоза хозяина и микробов при инфекции.

Персистенция микроорганизмов

Персистенция патогенов в организме хозяина определяется, как это нетрудно видеть, условиями персистирования бактерий, а это значит, что микроб должен: 1) иметь устойчивость к внешним факторам среды; 2) обеспечить себе защиту в биоценозе за счет антагонистических эффектов; и, наконец, 3) проникнув в организм, быть устойчивым к защите хозяина. Эти условия персистирования микроба не новы и хорошо согласуются с экологическим детерминизмом. Анализ нашего материала по изучению явления персистенции микроорганизмов тому подтверждение. Детерминизм (от лат. determine – определять) – философское изучение о всеобщей объективной универсальной взаимосвязи и причинной обусловленности процессов и явлений природы – основа научного мировоззрения (Б.В. Петровский, 1982). Изучение природы и механизмов взаимодействия про- и эукариот при инфекции изобилует диалектически противоречивыми биоэффектами. Одной из важнейших структур микробной клетки является пептидогликан (ПГ). ПГ уникален тем, что он есть у микроорганизмов и отсутствует в эукариотических клетках хозяина. Естественно, его чужеродность для хозяина, а, следовательно, и агрессия логична для патогенов. Но как тогда соотнести и оценить роль ПГ как регулятора развития иммунной и кроветворной систем, его адъювантный эффект в отношении иммунных реакций к микробным антигенам. И в то же время, его способность подавлять иммунные реакции хозяина, т. е. сохраняя признаки патогенности.

Бактериальный пептидогликан оказался «иммунологической мишенью» и мощным раздражителем иммунитета хозяина. Отсюда логически вытекало, что для персистенции микроба ему следует «изолировать», либо «потерять» свой ПГ, чтобы остаться незамеченным для системы иммунитета хозяина. И микробу удается это сделать за счет: механической защиты (капсула), секреторной защиты бактерий (инактивация иммунитета), утраты ПГ («бактерийный стриптиз») и антигенной «мимикрии» (схожесть детерминант патогена и хозяина). Таковы наиболее часто используемые тактики патогенов в отношении хозяина (рис. 1).

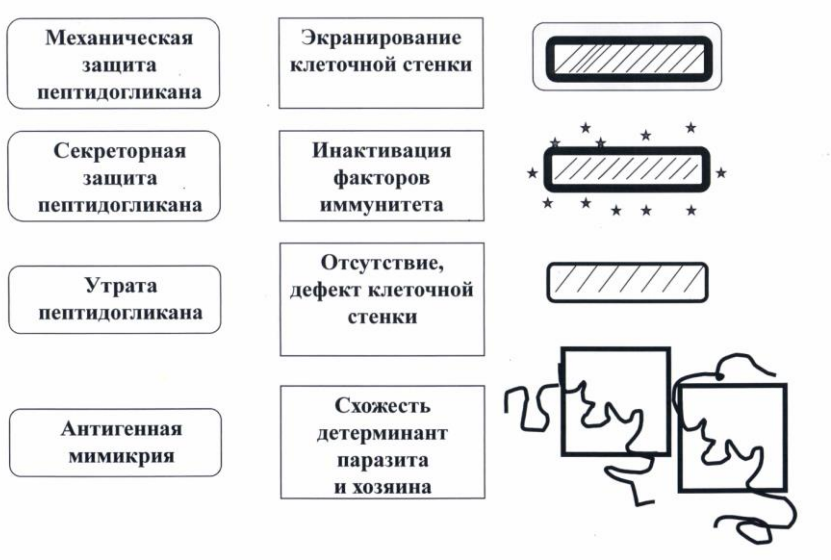

Рис. 1. Механизмы персистенции бактерий.

В последнее время получены новые данные о способности микробных патогенов регулировать процесс апоптоза, или запрограммированной формы клеточной гибели (Н.А. Зингангирова, 2005).

Применительно к инфекционной патологии, обусловленной бактерийными патогенами, апоптоз выполняет функцию защиты макроорганизма, где гибель инфицированных клеток с последующей элиминацией разрушенных клеток и бактерий клетками иммунной системы предотвращает распространение инфекционного процесса.

Патогенные микроорганизмы научились управлять гибелью клеток хозяина. Бактерии, размножающиеся вне эукариот организма (стафилококки, энтеробактерии), активируют программу клеточной гибели, индуцируют апоптоз, что является необходимым этапом вызванного ими инфекционного процесса. Факультативные внутриклеточные паразиты (сальмонеллы, листерии) также индуцируют апоптоз, но в некоторых случаях могут подавлять его, что позволяет им противостоять защите хозяина и поддерживать свое существование. Наконец, известны патогены – облигатные внутриклеточные паразиты (хламидии, риккетсии, эрлихии), для которых характерно подавление клеточной гибели, направленное на поддержание жизни клеток, а следовательно, на выживание и персистенцию возбудителя.

Мы привели эти материалы в рамках обсуждаемой проблемы, чтобы показать, что «антиапоптозная» деятельность микробных патогенов в инфицированном организме хозяина – это механизм их персистенции и еще один дополнительный механизм выживания.

Анализ фактического материала позволил нам выявить новое ранее неизвестное свойство микроорганизмов – способность защитить (изолировать) свой ПГ от иммунной системы инфицированного хозяина для дальнейшей персистенции микроорганизмов в организме хозяина (О.В. Бухарин, 1992).

Изучение наличия секреторных продуктов бактерий при их персистенции способствовало расширению их «линейки» в зависимости от биотопа. Если в биотопе женского репродуктивного тракта, где в качестве защитного субстрата имеется – лактоферрин, то и у выделенных доминантных лактобацилл имеется – антилактоферриновая активность. Или другой пример, если взять слизистую носа, где содержится для защиты хозяина лизоцим и дипептид-карнозин, то и у живущих там бактерий определяется антилизоцимная и антикарнозиновая активности. Эти персистентные признаки – «паспорт» на проживание в данных биотопах. По-другому и быть не может. Как и все живое, биотопы должны быть защищены со всем их микробным «населением». Для каждого биотопа определены его ключевые доминантные микроорганизмы (нормофлора). Любые нарушения, отклонение от нормы – это уже срыв к дисбиозу.

Систематическое изучение у микробов в зависимости от места их «проживания» в организме хозяина выявило около десятка защитных, ранее неизвестных секреторных микробных факторов: антилизоцимная, антиинтерфероновая, антикарнозиновая, антикомплементарная, антилактоферриновая, антигистоновая, антииммуноглобулиновая, антигемоглобиновая активности и др. (О.В. Бухарин, 1999).

Рассматривая персистенцию как форму симбиоза, способствующего длительному переживанию микроорганизмов в организме хозяина, мы обратили внимание на прикладной аспект проблемы. Как говорил И.П. Павлов – «объяснение не есть цель науки, цель науки – власть». Управлять персистенцией можно лишь при условии знания основных регуляторных механизмов персистирующей микрофлоры. В обобщенном виде эти материалы суммированы (рис. 2), где представлены как механизмы

регулятора, так и результаты. В случае использования антибиотиков (при дозе МПК) – это верная гибель возбудителя. Иное дело, если МПК препаратов не может быть создано (это иммуномодуляторы, про- и пребиотики). Успех терапии достигается за счет элиминации возбудителя, но для хозяина – это решение проблемы. При изучении влияния пробиотиков на персистентный потенциал микроорганизмов было показано, что «Бифидобактерин» четко снижал антилизоцимную активность (АЛА) клебсиелл и диареегенных *E. coli*, подавлял АЛА и АКА у C. difficile. Сходный эффект оказывал препарат «Энтерол», содержащий Saccharomyces *boulardii*, снижающий колициногению у лактозонегативных *E. coli*, а также повышая чувствительность энтеробактерий к цефалоспоринам.

Рис. 2. Регуляторные механизмы персистенции бактерий.

Есть вариант использования сигнальных молекул (quorum sensing) на примере распада биопленок. И, наконец, применение аутоиндукторов, изменяющих популяционную структуру патогена. Другими словами, за счет смены вирулентных клонов возбудителя на авирулентные, болезнь отступает.

Подводя итог изложенным материалам, следует отметить, что персистенция микроорганизмов – это результат взаимной адаптации возбудителя болезни и хозяина, а персистентный потенциал – совокупность характеристик патогенности микроорганизмов в условиях адаптации их к хозяину.

Стратегия выживания микробов строится на их способности к эксплуатации физиологических путей жизнедеятельности клеток хозяина, а жизнь адаптированного возбудителя в организме хозяина – серия шагов генной активации в ответ на дискретный комплекс окружающих условий (О.В. Бухарин и др., 2000).

От персистенции к симбиозу

У микробиологов есть расхожая фраза – «Природа испытывает отвращение к чистой культуре». Это не отменяет получение чистой культуры микроорганизмов для их идентификации и не перечеркивает один из постулатов диагностики Р. Коха. Эта фраза лишь подчеркивает ограниченность наших данных о возбудителе, так как мы не получили объективных сведений о взаимодействиях возбудителя с его микроокружением в организме хозяина. А это уже упущенные возможности.

Принимая во внимание, что собственная микрофлора ответственна за колонизационную резистентность хозяина, а значит – всегда выступает в его защиту. Но к этому пришли не сразу. И первым оказался наш соотечественник И.И. Мечников, который понял, что лишнего в природе ничего нет и, если микробы заняли эту нишу в организме человека, значит в этом что-то есть. Владея микробиологической техникой, Мечникову удалось выделить лактобациллы и даже «заставить» их сбраживать молоко, и после ряда попыток получить микробную закваску – «лактобактерин». Трудно быть первооткрывателем, но он сумел выстоять, веря в правоту своей идеи и своего препарата. Сегодня, когда после смерти ученого прошло более века, его дело получило всеобщее признание, а его идеи о полезной роли нормофлоры в нашем организме получили дальнейшее развитие. Какую же функцию выполняет нормальная микрофлора в защите хозяина при инфекции и за счет каких механизмов ей удается это сделать? Многовековая эволюция человека с микробным миром способствовала приобретению «квартирантами» полезных функций для хозяина. А это уже симбиоз. По мнению А. де Бари (1879) «Симбиоз – это продолжающееся тесное совместное существование различных организмов. Паразитизм является наиболее известной и очевидной формой симбиоза». С учетом инфектологической профильности рассматриваемой темы мы использовали концепцию «ассоциативного симбиоза», под которым понимают «многокомпонентную интегральную систему, включающую хозяина (макропартнер), стабильный доминантный микросимбионт (нормофлора) и ассоциированные микросимбионты (патогены, условно-патогенные и др. микроорганизмы) с разнонаправленными воздействиями.

Инфекция – модельная система ассоциативного симбиоза (О.В. Бухарин, Е.С. Лобакова, Н.В. Немцева, С.В. Черкасов, 2007). Взаимоотношения хозяина и доминантной микрофлоры определяют колонизационную резистентность, представляющую физиологическую регуляторную систему, контролирующую проникновение эндогенных и экзогенных патогенов (рис. 3).

Рис. 3. Ассоциативный симбиоз.

Представленная нами архитектоника ассоциативного симбиоза, где инфекция рассмотрена в качестве его модельной системы с ее трехвекторной структурой, выявила практически полное отсутствие сведений в третьем векторе – микросимбиоценозе. Именно открытым оставался вопрос о взаимодействиях доминантных и ассоциативных микросимбионтов в организме хозяина, являющегося их средой обитания.

Что же такое микросимбиоценоз? Микросимбиоценоз – открытая саморегулирующаяся система, представленная совокупностью популяций микросимбионтов аутохтонных (индигенных) и аллохтонных видов, находящихся в сложных взаимоотношениях, исход которых определяет гомеостаз хозяина. За этим определением микросимбиоценоза последовало выяснение системообразующего фактора, т. е. тех функциональных «рычагов», через которые реализуется гомеостаз в микробном биотопе организма (О.В. Бухарин, Н.Б. Перунова, 2014).

Многолетняя работа с явлением персистенции микроорганизмов позволила нам определить три критерия: рост/размножение (ведущий физиологический признак для микросимбионта) и два адаптивных параметра микробных клеток – их антилизоцимная активность и биопленкообразование. Эти три критерия и составили системообразующий фактор (СОФ) микросимбиоценоза. Присутствие в ассоциативном симбиозе бактерий-ассоциантов неоднозначно для микросимбиоценоза – от усиления нормофлоры хозяина (его защита) до прямого антагонизма ассоциантов (интерференция с вытеснением доминантов) с формированием дисбиоза.

Определение (СОФ) позволило разработать алгоритм микробного распознавания «свой-чужой», что представляется исключительно важным при отборе препаратов пробиотического ряда. Алгоритм межмикробного распознавания «свой-чужой» в микросимбиоценозе кишечника человека был разработан на основе экспериментально выявленного оппозитного феномена (усиление/подавление) размножения и адаптации микросимбионтов пары «доминант-ассоциант».

В работе был использован прием индукции микробными метаболитами в условиях пары «доминант-ассоциант» с последующим определением антагонистических/синергидных типов связей между микросимбионтами, что способствовало созданию способа микробного распознавания «свой-чужой» на модели микросимбионтов дистального отдела толстого кишечника человека (рис. 4).

Рис. 4. Алгоритм микробного определения «свой-чужой» в паре «доминант-ассоциант».
РС – ростовые свойства (рост/размножение); АЛА – антилизоцимная активность; БПО – биопленкообразование.

При оценке результатов «своим» признавался штамм с увеличением (либо отсутствием изменений) экспрессии признаков (РС, БПО и АЛА) ассоциантов. Для «чужого» штамма было характерно снижение экспрессии РС, БПО и АЛА ассоциантов (Н.Б. Перунова, 2011).

Полученные материалы открыли возможность отбора «своих» микробных культур для создания препаратов пробиотического ряда. В работе с персистентным потенциалом было обращено внимание, что в условиях ассоциативного симбиоза (как при инфекции) ассоцианты неоднозначно влияют на доминантную микрофлору. В микросимбиоценозе может иметь место как усиление нормофлоры, так и ее вытеснение ассоциантами. Складывалось впечатление, что «свои» поддерживают «своих», а «чужие» выступают зачастую в качестве антагонистов, вытесняя нормофлору. Этот принцип «свои» культуры поддерживают «своих» и был использован Е.В. Ивановой (2018), которая на основе метода межмикробного распознавания «свой-чужой» создала новый метод количественной оценки степени (уровня) биосовместимости микробных культур с использованием адаптационных критериев микросимбионтов. Такое сочетание «два в одном» включение оценки биосовместимости микросимбионтов с одновременным определением антагонистической активности бактерий составляет основу отбора пробиотических штаммов для формирования новых композиций.

Обстоятельные исследования Ивановой Е.В. (2018) фундаментального характера были оценены при изучении роли бифидофлоры в ассоциативном симбиозе кишечной микробиоты человека. На выборке 122 человека методом кластерного анализа (К метод) по 27 параметрам была оценена физиологическая роль бифидофлоры в защите кишечного биотопа. Оказалось, что *B. bifidum* активно участвует в формировании цитокинового баланса (52%), обеспечивая иммунорегуляцию биотопа, *B. longum*, осуществляющая микробную дискриминацию патогенов (64%) – эубиоз. При дисбиозе I–II степени бифидобактерии (spp.) выполняют барьерную метаболическую функцию для биотопа (масляная, валериановая, капроновая и др. кислоты). Были рассмотрены и этапы первичного «сигналинга» бифидобактерий в формировании гомеостаза кишечного биотопа. Активно изучается цитокиновый профиль клеток хозяина на воздействие бифидофлоры, что важно для создания пробиотиков определенного профиля для персонифицированной медицины.

Приведенные материалы свидетельствуют, что изучение роли микробиоты в регуляции гомеостаза хозяина отражает правоту взглядов И. Мечникова на защитную функцию «наших» бактерий (нормальной микрофлоры).

Особо следует подчеркнуть, что определение «чужеродности» ассоциативных микроорганизмов выявляет не только иммунная система хозяина, но и его нормофлора. Не исключено, что при формировании микросимбиоценоза в организме человека осуществляется «микробная перестройка» с образованием симбиотических связей для стабильного функционирования микросимбиоценоза и устойчивого гомеостаза.

А как бы порадовался И. Мечников биоцидным эффектам нормофлоры в условиях симбиотических взаимодействий хозяина и микробов. Оказалось, что реализация эффекта Фентона, хорошо известного химикам, по его участию в нашей жизни, показала, что микроорганизмы играют не последнюю роль, сохраняя и поддерживая гомеостаз человека (рис. 5).

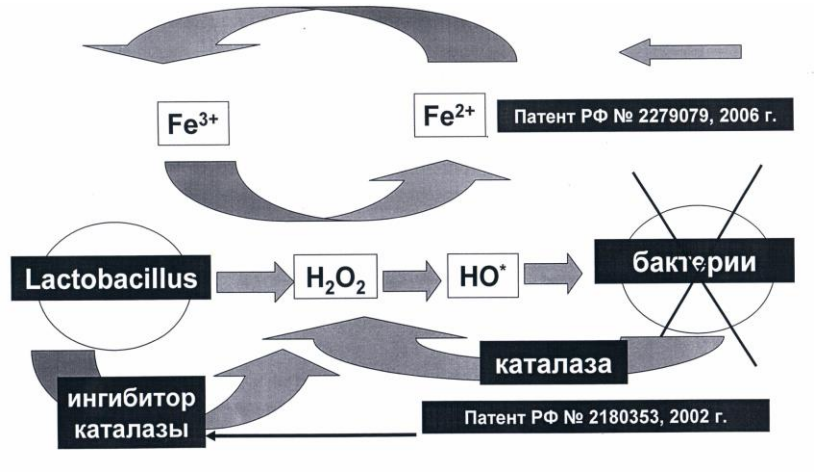

Рис. 5. Протективное действие патогенов в эффекте Фентона в условиях ассоциативного симбиоза.

В рамках концепции ассоциативного симбиоза расшифрован механизм колонизационной резистентности хозяина (на модели репродуктивного тракта женщин), где антагонизм перекись продуцирующих лактобацилл по отношению к патогенам отменяется с помощью их антиокислительных ферментов. Защита патогенов с помощью каталазы от гидроксильных радикалов лактобацилл блокируется при помощи ингибитора каталазы лактоцилл. Обнаружена протективная способность кишечной палочки от токсического действия гидроксильных радикалов, образующихся в реакции Фентона.

В условиях симбиотических взаимоотношений при инфекции выявлена высокая биоцидная активность гидроксильных радикалов из пероксида водорода нормофлоры и определены оптимальные условия для генерации системы путем подбора соответствующих концентраций пероксида водорода с ионами железа (II), что позволило создать новый способ дезинфекции (А.В. Сгибнев, 2013).

Интеграция микробиоты и хозяина

Активное изучение функционального назначения «микробного органа» (так иногда называют микробиом) способствовало расширению наших знаний о механизмах регуляции им гомеостаза. Это было связано с выявлением разнообразных сигнальных молекул и метаболитов в кишечнике, влияющих на состояние организма хозяина, формирование его гомеостаза и управление нашим настроением, решениями и здоровьем. Эта микробная «сенсация» сегодня активно обсуждается, но есть факты, которые нам еще предстоит осмыслить.

В геноме прокариот обнаружены аминокислотные последовательности, гомологичные с рецепторами клеток хозяина. Отсюда следует, что бактерии имеют рецепторы и могут реагировать на различные сигнальные молекулы хозяина, включая цитокины, нейротрансмиттеры и гормоны (Lesouhaitier O., 2009). Эта область исследований определена как «микробная эндокринология» (Lyte M., 2004).

Интересной в плане интегративных взаимодействий в системе «хозяин–микробиота» представляется гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – нейромедиатор, тормозящий передачу нервного импульса человека и животных. Присутствие у бактерий ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК, позволяет синтезировать этот нейротрансмиттер прокариотами (Scott E.M. et al., 1959).

Предполагается, что ГАМК – синтезирующие бактерии используют данный медиатор как средство коммуникации между про- и эукариотами (Morera S. et al., 2008).

Натрий уретические пептиды рассматриваются как пептиды с антимикробным действием и оказывающим влияние на микробиоту при инфекции (Lesouhaitier O. et al., 2009). Не являются исключением и гипоталамические нонапептиды (вазопрессин и окситоцин), являющиеся важнейшими регуляторными продуктами хозяина (А.Л. Поленов, 1983; Ю.В. Наточин, 2000, 2018).

При рассмотрении механизмов защитного действия окситоцина при инфекции было выявлено его опосредованное действие на микроорганизмы через иммуномодулирующий эффект: усиление бластной трансформации лимфоцитов, фагоцитарной реакции макрофагов (О.В. Бухарин с соавт., 1982), прямое воздействие препарата на клетки прокариот за счет подавления персистентного потенциала (О.Л. Чернова, 1989; П.П. Курлаев, 2001; Д.А. Кириллов, 2004) и биопленкообразование микроорганизмов (Ю.И. Скоробогатых с соавт., 2010) Предполагается, что антимикробный эффект влияния нонапептида преимущественно связан с влиянием препарата на клеточную стенку микроорганизмов, поскольку атомно-силовая и электронная микроскопия выявили физические изменения жесткости цитоплазматической мембраны, дезорганизацию клеточной поверхности, а также разрыхление и везикуляцию нуклеоидных компонентов бактерий под действием окситоцина (А.А. Стадников, 2001).

Обнаружено инсулиноподобное действие окситоцина *in vitro* и в эксперименте на животных, что реализуется путем увеличения синтеза гликогена из глюкозы, торможением липолиза и повышением внутриклеточного образования H2O2 (D.B. Muchmore et al., 1981). О способности окситоцина стимулировать секрецию эндогенного инсулина описано в работах D.B. Muchmore et al. (1981); Ю.О. Абельсона (1985); L.Y. Gao et al., (1990).

Помимо этого, имеется положительный опыт применения окситоцина при лечении гнойных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета, диабетических гнойно-некротических поражений стоп (В.Г. Гавриленко с соавт., 2000). Разработана оригинальная методика лечения больных с диабетическими гнойно-некротическими поражениями стоп, включающая применение окситоцина в ходе комплексного лечения (В.Г. Гавриленко с соавт., 2000, 2003). Исследуя биоптаты из зон поражений, авторы выявили уменьшение некробиотических и некротических изменений в тканях кожи, гиподермы и скелетных мышцах; увеличение синтеза ДНК в адвентициальных клетках, фибробластах и эндотелиоцитах. Включение в комплексную терапию окситоцина в определенной степени корригировало нарушенную в условиях сахарного диабета клеточную репродукцию. Обнаружено, что окситоцин оказывал существенное стимулирующее влияние на репаративную регенерацию тканей в ране у больного сахарным диабетом, что приводило к эффективному очищению раны и формированию полноценной грануляционной ткани, создающей адекватные условия для репарации раневой поверхности (А.А. Стадников, 2001).

В заключение следует отметить, что обсуждаемая микробиологическая тематика о роли микробиоты в регуляции гомеостаза организма хозяина весьма актуальна (О.В. Бухарин, А.А. Стадников, Н.Б. Перунова, 2018) и пополняется все новыми научными фактами, существенно расширяя наши представления о позитивной функции микробиоты. Сформулирована концепция о «кишечно-мозговой оси», с функциями «второго мозга» (Э. Майер, 2018), что является сегодня еще одним дополнительным аргументом в пользу правоты взглядов нашего соотечественника И. Мечникова о защитной роли нормофлоры при инфекции. Стимуляция кишечной микрофлорой продукции окситоцина – универсального многоцелевого регулятора гомеостаза вкупе с подкреплением экспериментально-клиническими данными делает понятной «цепочку» защиты хозяина – кишечная микробиота – мозг – окситоцин. Естественно решение таких многоуровневых задач – прерогатива инфектологии с ее симбиотическим подходом.

Литература

1. Lederberg J. Infections History // *Science* – 2000, Vol. 288. # 5464. P. 287–293.
2. Петровский Б.В. *Энциклопедический словарь медицинских терминов*. Том. 1 под ред. Б.В.Петровского. М. Советская энциклопедия, 1982.
3. Зингангирова Н.А. Регуляция апоптоза микробными патогенами // В кн.: *Механизмы выживания бактерий*. М: Медицина, 2005. С. 387–399.
4. Бухарин О.В. *Персистенция бактерий* (Актовая речь). Оренбург, ОГМИ, 1992, 32 с.
5. Бухарин О.В. *Персистенция патогенных бактерий* // М.: Медицина, 1999. 367 с.
6. Бухарин О.В., Каган Ю.Д., Бурмистрова А.Л. *Сальмонеллы и сальмонеллезы* // Екатеринбург: Изд-во УрО РАН. 2000. 260 с.
7. Де Бари А (1879). Цит. по Руш К. и Руш Ф. //.*Микробиологическая терапия*. М. Арнебия, 2003. С. 22.

8. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. *Ассоциативный симбиоз* //Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 2007. 264 с.
9. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. *Микросимбиоценоз* // Екатеринбург. 2014. 260 с.
10. Перунова Н.Б. *Биорегуляция микросимбионтов в микросимбиоценозе кишечника человека* // Автореф. дис. … докт.мед. наук. Оренбург. 2011. 53 с.
11. Иванова Е.В. *Роль бифидофлоры в ассоциативном симбиозе кишечной микробиоты человека*. Автореф. дис. … докт.мед. наук. Челябинскю 2018. 44 с.
12. Сгибнев А.В. *Про- и антиоксиданты как факторы формирования и регуляции симбиотических систем с участием прокариот*. Автореф. дис. … докт.биол. наук. Оренбург. 2013. 42 с.
13. Lesouhaitier O. et al. Gram-negative Bacterial Sensors for Eukaryotic Sygnal Molecules // *Sensors*. 2009. # 9. P. 6967–6990.
14. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21-st century // *Trends Microbiol*., 2004. # 12. P. 14–20.
15. Scott E.M. et al. Soluble gamma-aminobytiric-glutamic transamimase from *Ps. bluorescens* // *J. Biol. Chem.* 1959. # 234. P. 932–936.
16. Morera S. et al. Cloning purification, crystallizaition and preliminary X-raysanalysis of a bacterial GABA receptor with a Venus flytrap fold // *Acta Crystallogr. Sect. F. Struct.Biol. Cryst. Commun*. 2008. # 64. P. 1153–1155.
17. Поленов А.Л. Эволюция гипоталамо-гипофизарного нейроэндокринного комплекса // *Эволюционная физиология*. 1983. # 2. С. 53–109.
18. Наточин Ю.В. Новое о природе регуляций в организме человека // *Вестник РАН*. 2000. Том 70. № 1. С. 21–35.
19. Наточин Ю.В. и др. Новая функциональная роль окситоцина – участие в осморегуляции // *Доклады академии наук.* 2018. Том 479. № 6. С. 712–715.
20. Бухарин О.В., Васильев Н.В., Володина Е.П. Окситоцин и вазопрессин – регуляторы иммунного гомеостаза // *Регуляция иммунного гомеостаза. Тезисы III Всесоюзного симпозиума*. Л. 1982. С. 129–130.
21. Чернова О.Л. Антилизоцимная активность стафилококков, выделенных при бактерионосительствею // *Автореф. дис. ... канд.биол. наук.* Челябинск: 1989. 17 с.
22. Курлаев П.П. Роль факторов бактериальной персистенции в патогенезе, прогнозировании и обосновании выбора метода лечения больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей // *Автореф. дис. ... докт.мед. наук*. Оренбург: 2001. 46 с.
23. Кириллов Д.А. Лекарственная регуляция персистентных свойств микроорганизмов //. *Автореф. дис. ... канд.мед. наук*. Оренбургю 2004. 22 с.
24. Скоробогатых Ю.И. и др. Экспериментальное изучение комбинации ципрофлоксацина с окситоцином на образование биопленок условно-патогенными бактериями //Журн. микробиол., 2010, № 6. С. 3-7.
25. Стадников А.А. *Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействии про- и эукариот (структурно-функциональные аспекты). Е*катеринбург: УрО РАН, 2001, 244 с.
26. Muchmore D.B. A dual mechanism of action of oxytocin in rat epididymal fat cells // J. *Bil. Chem.* 1981. Vol. 256. # 1. P. 114–116.
27. Абельсон Ю.О. Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов // *Успехи физиологических наук*. 1985. Том. 16. № 2. С. 33–60.
28. Gao L.Y. et al. Mechanisms of the stimulation of insulin release by arginin-vasopressin in normal mouse islets // *J. Biol. Chem*. 1990. Vol. 256. # 26, P. 238–291.
29. Гавриленко В.Г. Клиническое обоснование применения окситоцина в комплексном лечении диабетических гнойно-некротических стоп // *Автореф. дис. ... канд.мед. наук.* Оренбург: 2000. 25 с.
30. Майер Э. «Второй мозг». Альпина НОН-фикши (пер. англ.). Москва, 2018, С. 111.
31. Бухарин О.В., Стадников А.А., Перунова Н.Б. Роль окситоцина и микробиоты в регуляции взаимодействий про- и эукариот при инфекции // Екатеринбург: Изд-во УрО РАН. 2018. 256 с.

АКТОВАЯ ЛЕКЦИЯ ИМЕНИ О.Г. ГАЗЕНКО

ВКЛАД АКАДЕМИКА О.Г. ГАЗЕНКО В СТАНОВЛЕНИЕ АВИАЦИОННОЙ И КОСМИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

М.Н. Хоменко
Научно-исследовательский испытательный центр (авиационно-космической медицины и военной эргономики) ЦНИИ ВВС Минобороны России, Москва

Резюме. Статья посвящена одному из основоположников отечественной космической физиологии, биологии и медицины, генерал-лейтенанту медицинской службы, академику Академии наук СССР, Российской академии наук и Академии естественных наук РСФСР, Лауреата Государственной премии СССР и премии Правительства РФ, доктора биологических наук, профессора, действительного члена Международной академии астронавтики, члена комитета биоастронавтики Международной астронавтической федерации Газенко Олега Георгиевича, его творческому пути в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины (к 100-летию со дня рождения).

После окончания Великой Отечественной войны участник войны О.Г. Газенко, молодой авиационный врач, в 1947 году был направлен для прохождения дальнейшей службы в Научно-исследовательский институт авиационной медицины, который в дальнейшем получил название Государственный научно-исследовательский испытательный институт авиационной и космической медицины Минобороны нашей страны. В этом Институте он в течение 20 с лишним лет последовательно занимал должности от младшего научного сотрудника до заместителя начальника института по научной работе (с 1947 по 1969 год).

Под научным руководством и при непосредственном участии О.Г. Газенко были выполнены исследования по следующим основным теоретическим и практическим проблемам авиационной физиологии и медицины.

С 1947 по 50 годы он внес существенный вклад в *высотную физиологию*, принимая участие в создании метода спасения летных экипажей в стратосфере путем создания внутрилегочного избыточного давления кислорода, а также непосредственно участвуя в создании первых комплектов кислородного оборудования и высотного снаряжения. Кроме того, он непосредственно участвовал в разработке принципов десатурации организма от азота как способа предупреждения декомпрессионной болезни в полете, а также принимал активное участие в создании первых вариантов вентилируемого снаряжения.

С 1949 по 51 год под научным руководством О.Г. Газенко был выполнен цикл НИР по исследованию заболеваемости, особенностей течения заболеваний и вопросов экспертизы *в условиях Арктики*; влиянию природных факторов и этих условий на организм человека; особенностей медицинского обеспечения личного состава частей ВВС, базирующихся в Арктике; особенностей медицинского обеспечения полетов; обоснованию комплекса мер санитарно-гигиенического и противоэпидемического обеспечения личного состава, а также анализу особенностей медицинского обеспечения при ледовом базировании и работе в экспедиционных условиях. Собранный в работе уникальный физиологический, психологический, гигиенический и климатогеографический материал лег в основу пособия «Медицинское обеспечение личного состава частей и соединений ВВС, базирующихся в Арктике», изданного Министерством обороны для отечественных воинских контингентов, дислоцирующихся в Арктике, что явилось крупной практической реализацией результатов работы и имеет важное научно-практическое значение и в настоящее время.

Исследования О.Г. Газенко в направлении *рационализации труда и быта летного и технического состава авиационных частей в жарком климате* включали организацию и проведение испытаний в пустыне Кара-Кум носимого летчиком комплекта «НЗ» («Неприкосновенный запас»). Испытанию подвергались опытные образцы предложенных заводом-изготовителем укладок носимого аварийного снаряжения для экипажей вновь строящихся опытных самолетов Военно-воздушных сил и авиации Военно-морского флота. Были сформулированы практические рекомендации по корректировке состава неприкосновенного запаса, по созданию системы обучения летного состава Военно-воздушных сил, теоретическим знаниям и практическим навыкам по действиям при вынужденной посадке или покидании самолета в малонаселенной и безлюдной местности, а также системы отработки мероприятий по спасению летных экипажей, потерпевших аварию, специальной службой спасения ВВС.

Испытания катапультных кресел, выполненные при непосредственном участии О.Г. Газенко, включали испытания совместно с заводом-изготовителем катапультных кресел летчика, содержащие «ноу-хау» того периода времени – систему автоматического пироподтяга плечевых ремней, фиксирующих летчика к спинке кресла при катапультировании. Испытаниям с участием человека предшествовали технические отстрелы с манекенами, после которых установленным порядком (с осуществлением необходимого врачебного контроля) проводились катапультирования добровольцев испытателей ГосНИИИ авиационной и космической медицины с перегрузками от 14,0 до 18,5–19 единиц. По результатам анализа динамики основных физиологических функций и некоторых показателей работоспособности катапультное кресло К-4П с системой автоматического пироподтяга было допущено к летным испытаниям, а в дальнейшем с успехом использовалось на современных (для того периода времени) летательных аппаратах. На базе результатов проведенных исследований в дальнейшем были разработаны средства аварийного покидания и спасения летчиков, а затем и космонавтов которые показали высокую эффективность.

Исследования по *разработке методов моделирования ошибочных действий летчика с целью изучения их механизмов,* выполненные под научным руководством О.Г. Газенко, проводились с целью разработки математической модели, отражающей процессы восприятия и преобразования информации о пространственном положении, протекающие в центральной нервной системе летчика, пригодной для изучения механизмов возникновения иллюзий пространственного положения и некоторых

ошибочных действий летчика в момент маневрирования летательного аппарата. На основе данных исследования состояния вестибулярного анализатора был предложен вариант математической модели взаимодействия анализаторных систем, ответственных за пространственную ориентацию человека. Модель была апробирована в более чем 150 летных экспериментах на самолете Су-7у в дневное и ночное время во всех режимах полета (горизонтальный полет, вираж, кабрирование, пикирование). Результаты исследований в целом показали, что разработанная модель, определяющая зависимость характера возникающих иллюзий от пилотажной перегрузки, действующей на организм летчика, может использоваться при изучении психофизиологических механизмов возникновения в горизонтальном полете иллюзий кабрирования и пикирования, а также иллюзий горизонтального полета при кабрировании и пикировании.

Космическая физиология, биология и медицина. Наряду с исследованиями актуальных проблем авиационной медицины О.Г. Газенко, начиная с первых космических полетов, принимал активное участие в разработке проблем космической биологии и медицины. При подготовке суборбитальных полетов животных он в составе коллектива научного управления, возглавляемого В.И. Яздовским, разрабатывал бортовые и наземные системы регистрации физиологических реакций и проводил соответствующие исследования в условиях полета. После первого орбитального полета собаки Лайки в 1957 г. он был назначен начальником физиологического отдела и руководил организацией и проведением физиологических исследований в космических полетах животных и человека. Эти работы в комплексе с результатами исследований по смежным научным направлениям позволили подробно и всесторонне исследовать действие факторов космического полета на живые организмы, разработать и испытать полный комплекс средств обеспечения условий жизнедеятельности и безопасности полетов, а также разработать методы получения информации с помощью биотелеметрии, телевидения, киносъемки и автономной регистрации показателей. Была доказана возможность жизни в космическом пространстве в автономных условиях жизнеобеспечения. В длительных поэтапных исследованиях, с 1948 по 1961 гг. были накоплены уникальные научные данные, которые позволили обосновать возможность полета человека в космическое пространство, сформировать исходные требования для разработки систем жизнеобеспечения, средств индивидуальной защиты, системы дистанционного контроля за состоянием космонавтов, системы обеспечения безопасности полета. Для первых космических полетах человека по программе «Восток» с 1961 по 63 годы коллективом под руководством О.Г. Газенко была разработана и испытана бортовая система объективного медицинского контроля с оценкой состояния основных систем и функций организма: коры головного мозга, сердечно-сосудистой системы, системы внешнего дыхания, вестибулярного анализатора, нервно-эмоциональной реактивности и др. Указанная система с успехом использовалась в полете первого космонавта Земли Юрия Алексеевича Гагарина и последующих полетах Германа Степановича Титова, Андриана Григорьевича Николаева, Павла Романовича Поповича, первой женщины-космонавта Валентины Владимировны Терешковой, Валерия Федоровича Быковского и в последующих космических полетах.

Радиотелеметрические исследования физиологических показателей позволили существенно дополнить имевшиеся ранее представления о влиянии факторов орбитального полета на состояние человека: о процессах психоэмоциональной адаптации к условиям полета, о развитии состояний утомления у космонавтов, об изменении функций вестибулярного анализатора, о влиянии факторов полета, и особенно невесомости, на сердечно-сосудистую систему. Была накоплена первичная база медицинских результатов о влиянии условий многосуточного космического полета на состояние человека. В 1963 г. О.Г. Газенко был назначен заместителем начальника ГосНИИИ авиационной и космической медицины по научной работе; в этой должности он находился по 1969 г. – вплоть до его перехода в Институт медико-биологических проблем. Институт медико-биологических проблем был создан в декабре 1963г. и в последующие годы функции головного исполнителя по медицинскому обеспечению пилотируемых космических программ перешли к этой организации. Вместе с тем, по ряду причин, в соответствии с межведомственным соглашением, в медико-биологическом обеспечении полетов по программам «Восход» и «Союз» с 1964 по 1969 годы была задействована большая группа квалифицированных военных медиков ГосНИИИ авиационной и космической медицины, имеющих многолетний опыт работы в этом направлении. О.Г. Газенко организовывал и координировал это межведомственное взаимодействие. Основным содержанием работы в рамках программы «Восход» являлись отработка особенностей Медико-биологического обеспечения полетов многоместных космических экипажей, пребывания человека в открытом космосе. В программе «Союз» эти исследования были углублены и продолжены. Одним из наиболее значимых в теоретическом и практическом отношении направлений работы в этот период явилась также разработка системы профилактики неблагоприятного воздействия невесомости на организм (выполненная как задел к предстоящей в последующие годы программы «Салют») на орбитальных космических станциях. За создание и внедрение этой системы в 1978 году коллектив под руководством О.Г. Газенко был удостоен Государственной премии нашей страны.

Таким образом, в ГосНИИИ авиационной и космической медицины с 1947 по 1969 годы произошло становление начинающего ученого на переднем фронте авиационной, а затем космической физиологии, биологии и медицины и формирование опытного высококвалифицированного крупного руководителя науки, в полной мере овладевшего системными подходами экстремальной медицины. Развернувшиеся в нашей стране работы по подготовке полетов в космос и, в частности, суборбитальные полеты животных на метеорологических ракетах позвали Олега Георгиевича в Космос, с которым он не расставался до конца жизни. Глубоко закономерно, что космическую физиологию, биологию и медицину в нашей стране, в течение почти 20 лет – с 1969 по 1988 годы, являясь директором Института медико-биологических проблем, возглавлял О.Г. Газенко, генерал-лейтенант медицинской службы, академик Российской академии наук, выдающий ученый и организатор науки, один из основоположников космической физиологии, биологии и медицины, пришедшей из авиационной медицины – ГосНИИ авиационной и космической медицины.

ИММУННЫЙ НАДЗОР И РОЛЬ ИММУННЫХ ЧЕКПОИНТОВ В БОРЬБЕ С РАКОМ

Т.А. Славянская, Р.И. Сепиашвили
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Иммунная система (ИС) является физиологически универсальной, сложной, специфической структурой организма, главная функция которой состоит в распознавании, уничтожении и элиминации всего «чужого», а также поддержании иммунного гомеостаза. Сложные врожденные и адаптивные механизмы иммунитета способны не только бороться с инфекционными и неинфекционными агентами, но и обеспечивать защиту от зарождающихся опухолевых клеток. Реакция ИС при развитии рака характеризуется быстрой пролиферацией раковых клеток, что связано с нарушением иммунологической противоопухолевой защиты и «ускользанием» опухоли от иммунного надзора (ИН). Три фазы опухолевого процесса — устранение, равновесие и побег — либо контролируют рак, либо поддерживают его прогрессирование. Причинами уклонения опухолевых клеток от ИН может быть отсутствие иммунологического распознавания или индукция центральной/периферической толерантности. С точки зрения противоопухолевой защиты клеточное звено иммунитета является наиболее важным. Т-лимфоциты экспрессируют большое количество рецепторов, которые известны тем, что стимулируют или ингибируют активацию этих клеток. Относительное вовлечение данных рецепторов определяет конечный результат такой активации. Эти ко-ингибиторные рецепторы Т-клеток, а также моноклональные антитела (МкАТ), блокирующие ингибиторные молекулы на иммунокомпетентных и опухолевых клетках, стали объектом исследования многих ученых с целью повышения эффективности противоопухолевого иммунитета (ПИ). Открытие регуляторных молекул, ответственных за предотвращение избыточной активации Т-клеток и их запрограммированную гибель, положило начало инновационному методу таргетной иммунотерапии, названному блокадой иммунных контрольных точек (БИКТ) или иммунных чек-поинтов. CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) был первым таргетом, блокада которого привела к повышению ПИ. Вторыми таргетами стали рецептор PD-1(программируемая смерть 1) и его лиганд PD-L1. Пути PD-1 и CTLA-4 играют неодинаковую роль в ингибировании иммунных реакций при опухолевом росте, в связи с чем, используют комбинированную терапию БИКТ. За открытие путей активации ПИ и создание нового принципа лечения рака посредством иммунотерапии Д. Эллисон и Т. Ходзё удостоились Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2018 году.

CALCIUM STORES IN ANIMAL MODELS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Menahem Segal
Department of Neurobiology, The Weizmann Institute, Rehovot, Israel

Extensive research in the past decade has focused on amyloid plaques in Alzheimer's disease (AD), suggesting that their removal will stop/reverse the disease progress. However, these studies fail to address the cellular processes involved in the initial stages of neuronal deterioration associated with AD. A role of calcium stores and store operated calcium (SOC) entry channels have recently emerged as viable triggers of AD. We have found evidence for the role of ryanodine receptors associated with calcium stores in plasticity, studied in hippocampal slices of 3xTg mice model of AD. The interaction between presenilin and synaptopodin (SP), a store-related protein residing in dendritic spines was examined in the 3xTg+SP-KO mice. Using electrophysiological and imaging methodologies, we examined the role of presenilin in regulation of calcium stores in endoplasmic reticulum and mitochondria in both dendrites and spines of neurons in primary cultures of rat hippocampus. These studies are expected to contribute to the understanding of the role of calcium stores in neuronal dysfunctions and death associated with AD.

РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – ПОИСК ОБЩИХ МЕХАНИЗМОВ И ТЕРАПЕВАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Н.Н. Наливаева[1,2], И.А. Журавин[1], Э.Дж. Тернер[2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия; [2]Школа биомедицинских наук, Факультет биологических наук, Университет г. Лидс, Великобритания

В последние годы появляется все большее число экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что предрасположенность к развитию нейродегенеративных заболеваний в большой степени обусловлена условиями пренатального и раннего постнатального развития индивидуумов (Developmental Origins of Health and Disease hypothesis). В основе этой предрасположенности лежит изменение экспрессии целого ряда нейрональных генов под действием неблагоприятных факторов в критические периоды развития мозга. В связи с этим изучение изменений молекулярных основ функционирования мозга, вызванных пре- и перинатальными патологиями, является необходимым условием для создания ранней профилактики развития нейродегенеративных заболеваний. Согласно современным концепциям в основе патогенеза болезни Альцгеймера (БА) лежит накопление в ткани мозга токсичных форм амилоидного петида (Aβ) и гиперфосфорилированного тау, приводящее к гибели нервных клеток, а также недостаток клиренса патологически сформированных белков и их агрегатов. В этих процессах принимают участие различные протеолитические ферменты и транспортные белки, поддерживающие физиологически сбалансированный протеостаз в нервной ткани. К ним относятся как ферменты, катаболизирующие белок-предшественник амилоидного пептида (APP) по не- или амилоидогенному путям (α-, β- и γ-секретазы), амилоид-деградирующие ферменты (АДФ), к числу которых относятся неприлизин (НЕП), инсулин-деградирующий и эндотелин-конвертирующий ферменты, а также транспортные белки аполипопротеины, транстиретин (TTP) и др. В наших исследованиях на модели пренатальной гипоксии (ПГ) у крыс убедительно показано, что недостаток кислорода в организме матери существенным образом изменяет уровень экспрессии APP, НЕП и TTP в ткани мозга потомства. При этом наблюдается нарушение пластичности нервной системы и ухудшение памяти. Инъекции соединений, регулирующих, уровень экспрессии НЕП, приводят как к повышению активности НЕП в коре и гиппокампе, так и к улучшению памяти крыс, перенесших ПГ. Дальнейшие исследования эпигенетических изменений программы развития мозга, вызванных ПГ или другими патологиями эмбрионального развития,

будут несомненно служить важной отправной точкой для создания профилактики и лечения БА и других нейродегенеративных заболеваний. *Выполнено при поддержке РФФИ (грант 19-015-00232) и государственного задания (АААА-А18-118012290373-7).*

НЕЙРОТОКСИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ДОСИМПТОМНОЙ И СИМПТОМНОЙ СТАДИЙ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА КАК ИНСТРУМЕНТ ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

В.В. Сафандеев, Э.Р. Мингазов, М.В. Угрюмов
Лаборатория нервных и нейроэндокринных регуляций, Институт биологии развития РАН, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется появлением двигательных симптомов через много лет после начала нейродегенерации, что объясняет низкую эффективность лечения этого заболевания. Поэтому одним из приоритетных направлений в неврологии и психиатрии является разработка ранней диагностики и превентивного лечения, основанных на знании молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропластичности в нигростриатной системе головного мозга. Однако из-за невозможности диагностики БП на досимптомной стадии, исследования и разработки могут быть выполнены только на животных моделях путем сравнения состояния нигростриатной системы на моделях досимптомной и ранней симптомной стадий БП. В данной работе было показано, что несмотря на прогрессирующую потерю нейронов в черной субстанции на досимптомной и симптомной стадиях БП, в этой области мозга не наблюдается изменений основных функциональных характеристик: обратного захвата и выделения дофамина (ДА), экспрессии дофаминового мембранного транспортера (ДАТ) и везикулярного моноаминового транспортера 2 (ВМАТ2), активности МАО-А и МАО-Б. В стриатуме у мышей на досимптомной стадии БП некоторые параметры остаются неизменными (обратный захват и выделение ДА, активность МАО-А) или компенсаторно снижаются (экспрессия и активность гена МАО-Б), в то время как другие – снижение уровня ДА в ткани и внеклеточном пространстве, экспрессия ВМАТ2 и ДАТ – являются проявлением функциональной недостаточности. У мышей в стриатуме и черной субстанции на симптомной стадии БП только некоторые параметры (спонтанное выделение и обратный захват ДА, экспрессия и активность гена МАО-Б) остались на том же уровне, что и на досимптомной стадии БП. В то же время большинство других параметров (уровень ДА в ткани и внеклеточном пространстве, ДА-стимулированное выделение, содержание ВМАТ2 и ДАТ) снизились как проявление декомпенсации, которая усилилась увеличением активности МАО-А. Таким образом, данная работа дает исчерпывающую оценку молекулярных механизмов нейропластичности на МФТП-моделях досимптомной и симптомной стадий БП, что будет способствовать разработке ранней диагностики и превентивного лечения в соответствии с методологией трансляционной медицины. *Работа поддержана грантом Президиума РАН по программе «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» № 41 ФИМТ (проект № 0108-2018-0014).*

НАРУШЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ РАЗВИТИИ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНОПОДОБНОГО СИНДРОМА У ОБЕЗЬЯН

А.В. Латанов, Л.В. Терещенко
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

У двух обезьян (*Macaca mullata*) моделировали развитие паркинсоноподобного синдрома путем фракционного введения малых доз 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетра-гидропиридина (МФТП). Всего производили 10 инъекций нейротоксина вм по 0,2 мг/кг через день. Поведенческие нарушения оценивали по десяти характерным показателям. Для оценки зрительно-моторных нарушений животных обучали совершать зрительно вызванные саккады к периферическим стимулам (ПС) разного эксцентриситета относительно центра поля зрения. Ухудшение состояния животных при развитии МФТП-синдрома сопровождалось увеличением латентных периодов (ЛП) саккад, а также снижением их пиковых скоростей и точности. В начале предсимптомной стадии, когда поведенческие нарушения еще не проявились, ЛП увеличивались только у саккад малых амплитуд, совершаемых к ПС, проецирующимся на парафовеальную область сетчатки. ЛП саккад больших амплитуд увеличивались только в начале легкой стадии МФТП-синдрома. Это свидетельствуют о различных эффектах функционального дефицита базальных ганглиев на подсистемы центрального и периферического зрения. Неотъемлемая при паркинсонизме гипометрия зрительно вызванных саккад отмечалась только на легкой стадии МФТП-синдрома, не проявляясь на предсимптомной стадии. На основании наших результатов можно предположить, что по мере развития МФТП-синдрома происходят разные функциональные нарушения глазодвигательного поведения. На предсимптомной стадии МФТП-синдрома замедляются процессы интеграции зрительной информации с подготовкой последующих саккад, оцениваемые по их временным характеристикам. В дальнейшем на легкой стадии МФТП-синдрома нарушаются исполнительные механизмы, оцениваемые по амплитудным и динамическим характеристикам саккад. Глазодвигательные показатели при развитии МФТП-синдрома у обезьян демонстрируют негативную динамику уже на предсимптомной стадии, предваряя дебют общих поведенческих изменений, характерных для паркинсоноподобного синдрома. Увеличение ЛП саккад, уменьшение их пиковых скоростей и точности представляют собой ранние маркеры заболевания. Поэтому полученные результаты могут быть использованы при разработке методов ранней диагностики и контроля лечения болезни Паркинсона у человека. *Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-29-01027 офи_м).*

АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ОТ МОДЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ К АНАЛИЗУ ПАЦИЕНТОВ

П.А. Сломинский[1], А.Х. Алиева[1], Е.В. Филатова[1], К.С. Доронина[2], О.Б. Доронина[2], С.Н. Пчелина[3], М.В. Угрюмов[4], С.Н. Иллариошкин[5], М.И. Шадрина[1]
[1]Институт молекулярной генетики РАН, Москва; [2]Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Новосибирск; [3]Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт» Гатчина; [4]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва; [5]Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия

В настоящее время не вызывает сомнения очень сложный характер патогенеза болезни Паркинсона (БП), обусловленный нарушением функционированием различных метаболических систем, которое приводит к недостаточности дофаминергической системы. Несмотря на достигнутый прогресс в изучении патогенеза БП, на данный момент нет единой картины этиопатогенеза данного заболевания. Кроме того, все известные гены и описанные в них мутации не могут объяснить все случаи семейной формы БП. В связи с этим нами ведется комплексный анализ молекулярно-генетических факторов, связанных с развитием данной патологии, который основан как на изучение моделей БП и выборок пациентов с БП, так и на использовании различных методических подходов (от анализа отдельных генов до полногеномного анализа на уровне ДНК и РНК).

Полноэкзомное секвенирования ДНК пациентов с предполагаемой аутосомно-доминантной формой БП позволило выявить восемь новых генов, мутации в которых могут приводить к развитию заболевания. При этом в одном гене, *SCN3A*, было выявлено три различных варианта, встречающихся по одному разу у трех пациентов.

Полнотранскриптомный анализ двух моделей БП (модели развернутой клинической стадии (введение 6-ГДА в стриатум крыс) и моделей ранней и доклинической стадии БП (введение различных доз МФТП мышам)) позволил выявить основные метаболические процессы, связанные с развитием заболевания как ранее описанные и четко связанные с патогенезом БП (митохондриальная дисфункция, убиквитин-зависимый протеолиз белков), так и новые, которые могут играть важную роль на разных этапах патогенеза (везикулярный транспорт, проекция нейронов, РНК-сплайсинг и процессы миелинизации). Полученные данные полнотранскриптомного анализа были сопоставлены с данными полнотранскриптомного анализа мРНК лимфоцитов периферической крови пациентов с БП и было показано, что и в лимфоцитах пациентов с БП изменена экспрессия генов, связанных с процессами везикулярного транспорта и РНК-сплайсингом.

НАРУШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ФУНКЦИОНИРОВАНИЕМ ТРАНСПОРТА, НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

М.И. Шадрина[1], А.Х. Алиева[1], Е В. Филатова[1], К.С. Доронина2, О.Б. Доронина[2], М.В. Угрюмов[3], С.Н. Иллариошкин[4], П.А. Сломинский[1]
[1]Институт молекулярной генетики РАН, Москва; [2]Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск; [3]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова, Москва; [4]Научный центр неврологии, Москва, Россия

В настоящее время не вызывает сомнения, что важную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП) играют нарушения нормального функционирования транспорта в нейронах. На это в первую очередь указывает тот факт, что почти все белки. кодируемые генами семейных форм БП принимают участие в процессах, связанных с транспортом. Однако изменения функционирования этих генов не описывает весь спектр нарушений, связанных с процессами транспорта при развитии данного заболевания. В связи с этим необходимо продолжать более детальное изучение процессов транспорта при развитии нейродегенеративных процессов, особенно на ранних стадиях развития заболевания. Нами были отобраны гены SNCA, STX12, NSF, RAB5A, ANXA2, DRD2, ANXA3, VCP и MAPT, белки которых вовлечены в функционирование процессов транспорта, и был проведен анализ изменения относительных уровней их мРНК в тканях мозга, периферической крови мышей с МФТП-индуцированными моделями трех досимптомных и ранней симптомной стадий БП и в периферической крови пациентов с БП, находящихся на ранних стадиях развития заболевания. Для всех этих генов были выявлены статистически значимые изменения относительных уровней мРНК в тканях мышей с токсическими моделями БП. Наибольшее количество статистически значимых результатов было выявлено для генов Vcp, Anxa2, Drd2 и Nsf. Кроме того, для гена VCP было показано специфичное для БП падение уровней мРНК в группе пациентов с БП, не подвергавшихся лечению, и в группе пациентов с вероятной БП. В целом, все полученные данные подчеркивают важную роль генов, связанных с функционированием транспорта и в первую очередь, гена VCP, в патогенезе БП на ранних стадиях развития нейродегенеративного процесса и указывают на то, что уровни мРНК данного гена можно рассматривать как потенциальный биомаркер ранних стадий БП.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, АССОЦИИРОВАННОЙ С МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ

С.Н. Пчелина[1,2], Г.Н. Рычков[2], М.А. Николаев[1,2], Ф.М. Ибатуллин[2], В.М. Бойцов[1], А.Э. Копытова[2], А.К. Сенкевич[1,2], Г.В. Байдакова[3], Е.Ю. Захарова[3], А.К. Емельянов[1,2]
[1]Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина; [2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; [3]Медико-генетический научный центр, Москва, Россия

Наиболее значимым фактором риска развития болезни Паркинсона (БП) сегодня являются мутации в гене лизосомного фермента глюкоцереброзидазы (GBA), повышающие риск развития заболевания в 7 раз во всех популяциях. В гомозиготном состоянии мутации в гене GBA приводят к развитию аутосомно-рецессивной болезни человека, болезни Гоше (БГ). Механизм развития БП, ассоциированной с мутациями в гене GBA (GBA-БП), остается неизвестным. Целью настоящего проекта явилось исследование молекулярных механизмов GBA-БП и оценка возможности терапии данной формы заболевания. При скрининге мутаций (N370S, L444P) в гене GBA, а также полиморфных вариантов гена (E326K, T369M) среди 800 пациентов с БП нами выявлена группа пациентов – носителей указанных генетических вариантов (N=850). При оценке клинического течения GBA-БП выявлено более ранее начало и более выраженные, чем при спорадической форме БП, когнитивные нарушения. Также

впервые описан ряд биохимических особенностей заболевания – снижение ферментативной активности GBA, повышение концентрации лизосфинголипидов и олигомерных форм альфа-синуклеина в крови по сравнению как с пациентами со спорадической формой БП, так и с индивидуумами контрольной группы. Исследование дозозависимого влияния селективного ингибитора GBA, кондуритола β-эпоксида (CBE) (концентрации 0,150 и 450 нг/мл), на культуре первичных макрофагов показало, что снижение ферментативной активности GBA приводит к дозозависимому накоплению лизосфинголипидов, а именно гексозилсфингозина (HexSph) (смесь галактозилсфингозина (GalSph) и глюкозилсфингозина (GlcSph)). При культивировании макрофагов периферической крови пациентов с мутациями в гене GBA (пациенты с GBA-БП, пациенты с БГ) (N=15) изучено влияние фармакологических шаперонов GBA (амброксол, изофагомин) на ферментативную активность GBA. Показано, что оба препарата повышают ферментативную активность GBA за счет повышения эффективности транслокации фермента в лизосомы. При этом во всех случая влияние изофагомина было более выражено и не зависело от типа мутации. С использованием молекулярного докинга были разработаны аллостерические фармакологические шапероны GBA. Был проведен синтез данных соединений, производных пиразолопиримидина, и оценена их эффективность на фибробластах пациентов с БГ и на культуре первичных макрофагов пациентов с GBA-БП и БГ. Полученные данные дают основание предполагать, что механизм высоко риска развития БП у носителей мутаций в гене GBA может быть связан со стабилизацией нейротоксичных форм альфа-синуклеина лизосфинголипидами, концентрация которых повышается в следствие снижения ферментативной активности GBA, а также эффективность использования первичной культуры макрофагов периферических крови для скринга препаратов, восстанавливающих активности GBA. *Исследование поддержано грантами РФФИ N 16-04-00764а, РНФ №17-75-20159, РНФ № 19-15-00315.*

РАЗРАБОТКА МЕТОДА АНАЛИЗА ВСПЛЕСКООБРАЗНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

О.С. Сушкова[1], А.А. Морозов[1], А.В. Габова[2], А.В. Карабанов[3], Ю.В. Обухов[1]
[1]Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН; [2]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; [3]Научный центр неврологии, Москва, Россия

Разработан метод анализа всплескообразной электрической активности коры головного мозга, основанный на анализе вейвлетов и ROC-анализе. Идея метода анализа ЭЭГ заключается в том, что вейвлет спектрограмма сигнала ЭЭГ рассматривается как набор всплесков, соответствующих цугам колебаний ЭЭГ. Всплеском мы называем пик на вейвлет-спектрограмме ЭЭГ, отвечающий определённым условиям. Анализируется всплескообразная электрическая активность в коре мозга в широком диапазоне частот. Разработанный метод анализа включает статистический частотно-временной анализ вейвлет-спектрограмм, специальный алгоритм обнаружения всплесков, а также новый метод визуализации результатов статистического анализа. Вычисляются следующие параметры всплесков: частота, амплитуда, длительность, ширина полосы частот, количество всплесков в секунду. Степень различия частотно-временного распределения всплесков между группой пациентов с болезнью Паркинсона (БП) первой стадии, группой пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ) и группой здоровых добровольцев в пространстве этих параметров оценивается с помощью ROC-анализа, а именно, с помощью анализа функциональной зависимости AUC от границ диапазонов этих параметров.

Данные не принимавших противопаркинсонистское лечение пациентов с БП на ранних стадиях сравнивались с данными пациентов с ЭТ и данными контрольной группы испытуемых. Группа пациентов с БП включала как пациентов с тремором левой руки (14 человек), так и пациентов с тремором правой руки (18 человек), всего 32 пациента. Число пациентов с ЭТ составляло 16 человек. Число контрольных испытуемых составляло 15 человек.

Исследование специфичности наблюдаемых признаков БП показало статистически значимые отличия между группой пациентов с БП и группой пациентов с ЭТ (тест Манна–Уитни, $p<0,05$). Наблюдались различия в количестве всплесков ЭЭГ у пациентов с БП и пациентов с ЭТ в следующих диапазонах частот: 5–9,5 Гц (приблизительно тета- и альфа- диапазоны), 11–16 Гц (приблизительно верхний альфа- и нижний бета-диапазоны). *Работа выполнена в рамках государственного задания, стипендии Президента РФ молодым учёным и аспирантам № СП-5247.2018.4, при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-37-20021 и поддержана Российской академией наук.*

ГЛУБОКИЙ СОН И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ШАПЕРОНЫ ПРОТИВОДЕЙСТВУЮТ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ В МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА У КРЫС

Ю.Ф. Пастухов, И.В. Екимова
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Начало неактивной фазы суток у человека, млекопитающих и птиц характеризуется максимальной представленностью медленноволнового сна (МВС) и его глубокой стадии (ГМВС). Именно с ГМВС связывается повышение скорости синтеза белков в мозге (Nakanishi et al., 1997), как ключевой биологической функции сна, обеспечивающей протеостазис, функционирование нервных клеток и восстановительные процессы в нервной системе (Siegel, 2005; Dworak et al., 2010; Пастухов, 2016). Депривация сна, в т. ч. ГМВС приводит к генной экспрессии семейства шаперонов HSP70 (Hsp70, Grp78/BiP) и увеличению ГМВС у мышей (Terao et al., 2003, 2006). Введение Hsp70 и Grp78 в желудочек мозга и Hsp70 в «центр» сна в преоптической области (ПО) гипоталамуса вызывает увеличение представленности и глубины МВС. При длительном (0,5–2,5 мес) подавлении синтеза Hsp70 (методом РНК-интерференции) содержание Hsp70 в ПО крыс снижается на 50–60%, что сопровождается компенсаторным возрастанием ГМВС на 60% (Пастухов и др., 2015; Симонова и др., 2017). Циркадианное и постдепривационное возрастание ГМВС и его суперкомпенсация при длительном недостатке Hsp70 в «центре» сна свидетельствуют о вовлечении шаперонной системы в молекулярные механизмы регуляции ГМВС. Участие шаперонов в работе глимфатической системы, «очищающей» мозг во время ГМВС от токсичных метаболитов, не известно (Hablitz et al., 2019). В соответствии с

представлением о молекулярных механизмах нейродегенерации (НД) созданы модели пролонгированной (до 21 дня) доклинической и клинической стадий болезни Паркинсона у крыс на основе ослабления активности протеасомной системы. В доклинической стадии найдено уменьшение ГМВС, связываемого с ускорением синтеза белков в мозге, что может быть сигналом развития самого опасного нарушения, ведущего к снижению восстановительной функции нервных клеток и ослаблению молекулярных механизмов противодействия НД (Екимова и др., 2016; Пастухов и др., 2017). Hsp70 и его индуктор уменьшают НД в нигростриатной системе (Пастухов и др. 2014; Ekimova et al., 2018). Высказана гипотеза: глубокий сон и шаперонная система HSP70 способствуют остановке процесса НД на уровне доклинической стадии, в которой, сохраняются компенсаторные и нейропротективные резервы и возможность их активации. *Работа выполнена при поддержке госзадания (тема № АААА-А18-118012290427-7).*

МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ ЭКСПРЕССИЮ ШАПЕРОНОВ, В ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

И.В. Екимова[1], Д.В. Белан[1], М.Б. Пази[1], И.В. Гужова[2], Ю.Ф. Пастухов[1]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание преимущественно пожилых людей, которое до сих пор относится к числу неизлечимых. Причины неизлечимости – поздняя постановка диагноза и несоответствие традиционного лечения современному представлению о молекулярных механизмах патогенеза БП, в основе которого лежит нарушение конформации белка α-синуклеина. Функционирующая в клетках шаперонная система HSP70 (HSPA1A) является первой линией защиты от фатальных последствий неправильной укладки белков. Фармакотерапия, направленная на мобилизацию шаперонов, представляется перспективной для разработки превентивной терапии БП. Особое внимание в этом направлении уделяется химическим шаперонам, т.е. малым молекулам, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер и повышающих экспрессию HSP70. Задача исследования – оценить терапевтическую перспективность нового низкомолекулярного хиноидного соединения U133 в моделях БП. В исследовании использовались 1) модель доклинической стадии БП у пожилых крыс (18 мес.), созданная на основе нарастающего снижения активности протеасомной системы головного мозга, 2) модель клинической стадии БП у крыс среднего возраста (7 мес.), созданная на основе более глубокого снижения активности протеасом. Показано, что системное введение U133 вызывает у животных среднего и пожилого возраста повышение уровня HSP70 в основных регионах головного мозга, вовлеченных в патогенез БП. В результате увеличения содержания HSP70 уменьшались воспалительно-деструктивные изменения в голубом пятне, мезокортиколимбической и нигростриатной системах и корректировались нарушения сна и эмоционального поведения в модели доклинической стадии БП. При БП-подобной патологии, характерной для клинической стадии, U133 уменьшал нейродегенерацию в нигростриатной системе до уровня доклинической стадии и предотвращал развитие моторных нарушений. Нейропротективный эффект HSP70 связан с его способностью оказывать ингибирующее влияние на основной молекулярный механизм гибели нейронов – агрегирование α-синуклеина и развитие микроглиоза. Наши результаты подтверждают терапевтическую значимость индукции HSP70 для превентивной нейропротективной терапии в доклинической стадии и / или замедления процесса нейродегенерации на раннем этапе клинической стадии БП. *Работа поддержана РНФ (проект № 16-15-00278) и частично госзаданием (тема № АААА-А18-118012290427-7).*

УСТАНОВЛЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО И НОРМАЛИЗУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ПЕПТИДА HLDF-6 ПРИ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Ю.А. Золотарев[1,5], Н.В. Кост[2,5], О.Ю. Соколов[2,5], А.К. Дадаян[1,5], С.И. Шрам[1,5], Д.Д. Марков[1,5], Г.И. Ковалёв[3], Е.В. Васильева[3], А.П. Богачук[4], В.М. Липкин[4], Н.Ф. Мясоедов[1]
[1]Институт молекулярной генетики РАН; [2]Научный центр психического здоровья; [3]НИИ фармакологии им. В.В. Закусова; [4]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва; [5]ООО «Нейропепт» Сколково, Россия

Объектом данного исследования являются производные пептида HLDF-6, аминокислотная последовательность которых соответствует фрагменту $_{41}$Thr-Gly-Glu-Asn-His-Arg$_{46}$ фактора дифференцировки HLDF (Human Leukemia Differentiation Factor), который обнаруживается в организме человека в норме и при патологии. Пептид HLDF-6 полностью воспроизводит дифференцирующую активность полноразмерного фактора. Ранее показано, что NMDA-рецепторы являются функциональной мишенью специфической нейропротекторной активности пептида HLDF-6, реализуемая через стимуляцию нейростероидогенеза и модуляцию экспрессии 5-альфа редуктазы. На экспериментальных моделях болезни Альцгеймера и ишемического инсульта было показано, что пептид HLDF-6-A (Thr-Gly-Glu-Asn-His-Arg-NH_2) обладает высокой нейропротекторной активностью и обеспечивает практически полное восстановление когнитивных нарушений при этих патологиях. Пептид HLDF-6-A обладает также высокой противотревожной активностью, и он свободен от нежелательных побочных эффектов, присущих бензодиазепинам.

Используя экспериментальную модель болезни Паркинсона (БП), основанную на введении мышам токсина МФТП, нами впервые было показано, что хроническое интраназальное применение пептидов HLDF-6-A и HLDF-6-H (Thr-Gly-Glu-Hse-His-Arg-NH_2) приводит к восстановлению нарушенной нигростриатной дофаминовой системы головного мозга. Для этих пептидов показано наличие высокоафинного связывания с мембранами коры мозга. Изучение нейропротекторных свойств пептидов HLDF-6-A и HLDF-6-H проводили с использованием досимптомной модели БП, вызванной введением мышам C57BL/6 нейротоксина МФТП в дозе 2 x 15 мг/кг с интервалом 2 часа. В результате хронического трехнедельного интраназального введения в дозе 300 мкг/кг пептидов HLDF-6-A и HLDF-6-H происходит достоверное восстановление уровня дофамина в стриатумах, BDNF, IFNγ, TNFα в мозге и эстрадиола в плазме крови. Хроническое введение пептидов HLDF-6-A и HLDF-6-H на компьютеризированной установке “Grid test” приводит к ослаблению проявления локомоторных дисфункций, вызванных введением

МФТП. Такой положительный результат по восстановлению нигростриатной дофаминовой системы головного мозга, достигнут впервые в мире, что делает пептид перспективным для создания на его основе лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ПАРКИНСОНИЗМЕ

В.Г. Кучеряну[1], Е.В. Бочаров[1,2], Н.А. Воронина[1], О.А. Бочарова[2]
[1]НИИ общей патологии и патофизиологии; [2]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) является хроническим нейродегенеративным заболеванием, часто приводящим к развитию инвалидности. Ключевым звеном патогенеза БП является повреждение и гибель нигростриатных дофаминергических нейронов, приводящие к резкому снижению уровня дофамина в стриатуме головного мозга, в результате чего у больных возникает симтомокомплекс – акинезия, мышечная ригидность и тремор. Благодаря компенсаторным механизмам, БП развивается постепенно, бессимптомно на протяжении 20–30 лет. При этом степень нейродегенерации нигральных дофаминергических нейронов в 4-5 раз выше, чем у здоровых людей соответствующего возраста. Поэтому поиск средств, способных остановить или ослабить развитие дегенерации нигральных дофаминергических нейронов, и, тем самым, снизить степень прогрессирования заболевания имеет большое социальное значение. Целью исследований явилось изучение влияния потенциальных нейропротекторов антагониста глутаматных NMDA рецепторов – мемантина и флавоноида–кверцитина на развитие паркинсонического синдрома. Паркинсонический синдрома (ПС) моделировали у мышей C57Bl/6 разного возраста (3 мес, 1 год, 2 года внутрибрюшинным введением нейротоксина 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП) в дозе 20 мг/кг, дважды в день, в течение 10 дней. Для оценки олигокинези определяли горизонтальную и вертикальную двигательные активности животных, которые измеряли в автоматизированном режиме посредством установки (Opto-Varimex-3) фирмы “Columbus Instruments” (USA), используя программу “Auto-Track”. Длительность тестирования животных составила 6 мин. Степень развития ригидности определяли по симптому «горбатости» и выражали в баллах. Препараты вводили перорально параллельно с введением МФТП: мемантина в дозе 1 мг/кг, кверцетина в дозе 0,35 мг/кг. Статистический анализ результатов проводили с использованием алгоритмов компьютерной программы “STATISTICA” 10.0 с помощью однофакторного дисперсионного анализа ONE–WAY ANOVA с пост-хок тестом Ньюмена-Куллза или непараметрическим методом Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Отличия считали достоверными при $p<0,05$. Системное введение нейротоксина МФТП мышам C57Bl/6 разного возраста приводило к развитию паркинсонического синдрома. С увеличением возраста животных выраженность ПС возрастала. Пероральное введение мемантина мышам в возрасте 3 мес. снижало выраженность олигокинезии и мышечной ригидности. Введение мемантина мышам в возрасте 1 года с ПС также снижало выраженность олигокинезии и мышечной ригидности, но в меньшей степени, чем у мышей в возрасте 3 мес. При введении мемантина старым мышам в возрасте 2 года с ПС наблюдалось только повышение числа стоек, в то время как изменения значений горизонтальной двигательной активности (длины пробега), количества мелких движений и времени без движения отсутствовали. Мемантин не влиял и на выраженность ригидности старых мышей с ПС. Пероральное введение кверцетина приводило к увеличению горизонтальной двигательной активности в 3,3 раза, числа вертикальных стоек в 2,7 раза, а также снижало время без движения с 271,8±8,9 сек до 181,9±13,8 сек.

Антагонист глутаматных NMDA рецепторов (мемантин) и флавоноид (кверцитин) снижают выраженность паркинсонической симптоматики мышей при МФТП-индуцированном ПС и могут быть рассмотрены как потенциальные нейропротекторы при паркинсонизме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В КЛЕТКАХ КРОВИ ЛИЦ С БОЛЕЗНЬЮ АЛЬЦГЕЙМЕРА И С СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ В СРАВНЕНИИ С НОРМОЙ

С.А. Лимборская[1], В.Г. Дмитриева[1], В.Э. Акимов[1], Л.В. Дергунова[1], А.В. Рожкова, Н.В. Соловьева[2], В.Б. Вильянов[2], Э.А. Мхитарян[3], Н.Н. Яхно[3]
[1]Институт молекулярной генетики РАН; [2]ЗАО «Персонализированная психиатрия»; [3]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва Россия

Исследование было проведено для трех групп лиц: группа больных с деменцией альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера), группа больных с сосудистой деменцией и контрольная группа здоровых лиц. Уровень экспрессии генов в мононуклеарных клетках крови обследуемых определяли с помощью метода ПЦР в реальном времени. Достоверность различий в уровнях экспрессии определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующей оценкой с использованием критерия Фишера НЗР (наименьшие значимые различия) в программе STATISTICA. Изменение уровня экспрессии кодирующих транскриптов генов при болезни Альцгеймера и васкулярной деменции оценивали относительно их экспрессии в норме. Особое внимание было уделено анализу функционирования генов сфингомиелинсинтазы *SGMS1* и *SGMS2*, кодирующих жизненно важные ферменты, обеспечивающие синтез сфингомиелина. Имеются многочисленные данные о роли этих ферментов в патогенезе болезни Альцгеймера. В клетках крови при болезни Альцгеймера наблюдалось статистически значимое увеличение экспрессии гена *SGMS1*, при этом уровень экспрессии гена *SGMS2* не отличался от нормы. При васкулярной деменции обнаружено статистически значимое снижение экспрессии гена *SGMS2* по сравнению с нормой, а различия содержания транскриптов гена *SGMS1* в этих группах не выявлено. Результаты указывают на различное регулирование экспрессии генов сфингомиелинсинтазы при патогенезе заболеваний, связанных с нейродегенерацией разного типа. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (16-04-00488).*

РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.В. Алесенко, У.А. Гутнер, М.А. Шупик
Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

Центральная нервная система содержит большое количество сфинголипидов, метаболиты которых выполняют не только структурную роль в мембранах, но и являются источниками вторичных посредников, которые осуществляют передачу многочисленных клеточных сигналов. Сфинголипидный метаболизм является чрезвычайно сложным процессом и включает сотни молекулярных видов и метаболических путей. Церамиды и сфингозины обладают проапоптотическими свойствами, а сфингозин-1-Фосфат защищает клетки от апоптоза. Все перечисленные классы сфинголипидов (СЛ) претерпевают значительные изменения в ходе развития нейродегенеративных патологий, таких как болезни Паркинсона (БП), Альцгеймера (БА), рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз (БАС) и др. Сфинголипиды при БА В последнее десятилетие для расшифровки механизма БА все большую актуальность приобретают липиды клеток мозга. Особое внимание привлекают сфинголипиды, участвующих в процессинге и аггрегации βА и в проведении цитотоксического сигнала, индуцируемого как βА так и провоспалительным цитокином ФНО-α. Результаты, полученные в модельных экспериментах, позволяют предположить, что церамид играет существенную роль в патогенезе БА, механизм его действия можно представить в виде последовательности событий, при которых βА прежде всего индуцирует окислительный стресс и гидролиз сфингомиелина до церамида, завершающегося апоптотической гибелью нейронов. Довольно подробно изучается метаболизм ганглиозидов на различных моделях БА с использованием трансгенных животных. В последнее время интенсивно изучается связь между изменениями в спектре сфинголипидов плазмы крови пациентов с БА и развитием когнитивных нарушений. Сфинголипиды при БП Многочисленные эксперименты подтвердили участие изменения метаболизма церамида и моногексозилцерамида в патофизиологии спорадической формы БП и при наличии мутаций в гене фермента глюкоцереброзидазы (ГЦ) при БП. При БП нарушения в метаболизме сфинголипидов, контролирующихся (ГЦ), приводит к переходу мономерной форма синуклеина в олигомерную, агрегированную токсичную форму. Нарушения в метаболизме церамида также связано с появление телец Леви. В настоящее время рассматривается повышение активности ГЦ в качестве новой терапевтической стратегии в лечении синуклеинопатий, включая и БП. Сфинголипиды при БАС. Изменения обмена (СЛ) могут быть проявлением БАС, как спорадической, так и семейной формы, и влиять на скорость развития заболевания. Учитывая значительный вклад СЛ в патогенез БАС, наблюдается интерес к препаратам, способных корректировать метаболизм этих липидов. В настоящее время единственным препаратом СЛ природы, проходящем клинические испытания безопасности фазы II для лечения БАС, является fingolimod (FTY720).

ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНИЗМА АМИЛОИДООБРАЗОВАНИЯ, ЛЕЖАЩЕГО В ОСНОВЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

О.В. Галзитская, О.М. Селиванова, М.Ю. Суворина, А.В. Глякина, Н.В. Довидченко, С.Ю. Гришин, А.К. Сурин
Институт белка РАН, Пущино, Россия

Процесс фибриллообразования интенсивно изучается, потому что понимание этого процесса является необходимым условием для получения лекарств, которые предотвращают агрегацию белка. Нами предложен новый механизм формирования амилоидных фибрилл, согласно которому основным строительным блоком является кольцевой олигомер. Полученные нами результаты хорошо коррелируют с результатами теоретического предсказания. Детали механизма формирования фибрилл оказались довольно необычными. Оказалось, что мономером фибриллы служит не одиночный пептид, а олигомер, состоящий из нескольких пептидов, уложенных в виде кольца. К тому же морфология фибрилл, по-видимому, представляет собой стопки колец, «склеенных» пересекающимися частями – феномен, ранее не описанный в литературе. Данный механизм легче объясняет полиморфизм фибрилл, их дробление, ветвление, неровную поверхность. Формирование фибрилл происходит за счет ассоциации кольцевых олигомеров различным образом (на примере инсулина и его аналогов, различных изоформ Абета пептида и его трёх фрагментов, пептида из белка Bgl2 клеточной стенки дрожжей). Способ ассоциации олигомеров зависит от аминокислотной последовательности белков и пептидов. Предложенный механизм формирования амилоидных фибрилл позволяет утверждать, что основное внимание при разработке стратегии лечения различных амилоидозов следует обратить на предотвращение агрегации пептидов (предотвращение дестабилизации мономеров). Предложенный нами механизм образования фибрилл из кольцевых олигомеров предполагает, что необходимо искать пути предотвращения образования олигомерных образований, а не фибрилл, то есть находить причины, приводящие к дестабилизации молекул амилоидогенных белков и пептидов. Поэтому важными являются исследования метаболизма белков и поиск его естественных партнеров, влияющих на его стабильность, а также поиск условий и лигандов, ведущих к его дестабилизации. *Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№14-14-00536 и 18-14-00321).*

НОВЫЕ АСПЕКТЫ МОДУЛИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АМИЛОИДОГЕНЕЗА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

С.А. Козин[1], И.В. Петрушанко[1], Е.П. Барыкин[1], С.П. Радько[2], В.А. Митькевич[1], А.А. Макаров[1]
[1]Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН; [2]Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН, Москва, Россия

Одной из основных стратегий в поиске эффективных средств для терапии болезни Альцгеймера (БА) является разработка способов ингибирования образования внеклеточных агрегатов, главными компонентами которых являются различные изоформы бета-амилоида (Aβ), а также ионы цинка, железа и меди [1]. Ранее было найдено, что внутривенные инъекции Aβ, содержащего изомеризованный остаток Asp7 (isoAβ), ускоряют церебральный амилоидогенез (ЦА) в животной модели БА [2], предположительно, за счет инициирования цинк-зависимой агрегации эндогенного Aβ [3]. Нейротоксичность isoAβ связана с его способностью вызывать гиперфосфорилирование внутриклеточных белков, включая тау [4]. Фосфорилирование остатка Ser8 в Aβ и в isoAβ блокирует цинк-зависимую агрегацию соответствующих изформ Aβ in vitro, а внутривенные инъекции

фосфорилированных Aβ и isoAβ замедляют ЦА у модельных животных [5, 6]. В совокупности, полученные результаты указывают на новые аспекты молекулярного механизма патогенеза болезни Альцгеймера [7].

1. Barykin, E.P., et al., Amyloid-β modification: a key to the sporadic Alzheimer's disease? Front Genet, 2017. 8(58).
2. Kozin, S.A., V.A. Mitkevich, and A.A. Makarov, Amyloid-β containing isoaspartate 7 as potential biomarker and drug target in Alzheimer's disease. Mendeleev Communications, 2016. 26(4): p. 269-275.
3. Istrate, A.N., et al., Interplay of histidine residues of the Alzheimer's disease Aβ peptide governs its Zn-induced oligomerization. Scientific Reports, 2016. 6: p. 21734.
4. Zatsepina, O.G., et al., Amyloid-β with isomerized Asp7 cytotoxicity is coupled to protein phosphorylation. Scientific Reports, 2018. 8(1): p. 3518.
5. Barykin, E.P., et al., Phosphorylation of the amyloid-β peptide inhibits zinc-dependent aggregation, prevents Na,K-ATPase inhibition, and reduces cerebral plaque deposition. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2018. 11(302).
6. Kozin, S.A., et al., Intravenously injected amyloid-β peptide with iIsomerized Asp7 and phosphorylated Ser8 residues inhibits cerebral β-amyloidosis in AβPP/PS1 transgenic mice model of Alzheimer's disease. Frontiers in neuroscience, 2018. 12(518).
7. Козин, С.А. и соавторы, Антиамилоидная терапия болезни Альцгеймера: современное состояние и перспективы. Биохимия, 2018. 83: стр. 1331-1342.

РОЛЬ НЕЙРОГЕНЕЗА В ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА МОДЕЛЯХ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Н.В. Бобкова[1], Н.И. Медвинская[1], Д.Ю. Жданова[1], О.Г. Татарникова[1], П.В. Некрасов[1], А.Н. Самохин[1], М.М. Панченко[1], Р.А. Полтавцева[2]
[1]ФИЦ ПНЦБИ РАН ИБК РАН; [2]Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова МЗ РФ, Москва, Россия

Основной причиной когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера (БА) является гибель нейронов в структурах мозга, ответственных за память. Активация эндогенных нейропротекторных и регенеративных процессов могли бы лежать в основе терапии БА. Только в 90-х годах прошлого столетия рассеялись сомнения о существовании во взрослом мозге ниш, содержащих нейральные стволовые клетки (НСК), способные дифференцироваться в любые типы клеток ЦНС (Reynolds & Weiss, 1992). Однако до сих пор остается открытым вопрос об эффективности активации нейрогенеза в условиях нейродегенерации. Известно, что с возрастом интенсивность нейрогенеза падает за счет гибели прогениторных клеток, удлинения их клеточного цикла и снижения теломеразной активности (Sharpless & DePinho, 2007), что для стареющего мозга имеет и протективный механизм, защищающий его от рака, вызываемого пролиферацией мутировавших старых стволовых клеток. С другой стороны, возрастное падение нейрогенеза может играть важную роль в БА, т.к. у больных и на животных моделях БА обнаружены плохая выживаемость и сниженная способность прогениторных клеток к дифференцировке во взрослые нейроны. Нейрогенез находится под контролем эпигенетических факторов (Rinaldi & Benitah, 2015) и большого числа внутриклеточных лигандов различных путей трансдукции наряду с соответствующими транскрипционными факторами. В настоящее время имеются фармакологические подходы стимуляции нейрогенеза путем применения маленьких молекул агонистов TrkB (Devi & Ohno, 2015), церебролизина, селамектина, некоторых антидепрессантов или антибиотиков, воздействий на TREM2 или совместного использования галантамина с мемантином (Jin et al. 2006). Однако терапевтический эффект минимальный или вообще отсутствует. В нашем исследовании оценено состояние нейрогенеза в мозге животных с наследственной (5XFAD мыши) или спорадической (ольфакторно бульбэктомированные мыши) формами БА, у которых под влиянием таких воздействий, как введение белков холодового и теплового шока, мозговой трансплантации ММСК и НСК, выделенных из различных источников, отмечен выраженный позитивный эффект на память и морфологические проявления нейродегенерации. Обсуждается целесообразность активации нейрогенеза в комплексном лечении БА.

Работа поддержана грантом РНФ № 18-15-00392 и Программой ПРАН.

ГЕННО-КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

М.А. Мухамедьяров, Е.О. Петухова, А.Л. Зефиров
Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Болезнь Альцгеймера – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся развитием деменции и других когнитивных нарушений. К сожалению, в настоящее время болезнь Альцгеймера остается неизлечимым недугом: применяемые терапевтические подходы способны лишь замедлить, но не остановить развитие заболевания. Одним из многообещающих направлений в разработке подходов к лечению болезни Альцгеймера является доставка ростовых и нейротрофических факторов в очаги нейродегенерации с использованием генно-клеточных технологий. Перспективным в этом плане является использование фактора роста нервов (NGF), глиального нейротрофического фактора (GDNF), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и других ростовых факторов, а также мононуклеарных клеток пуповинной крови (МКПК).

В комплексном проекте, реализуемом научным коллективом Казанского государственного медицинского университета совместно с коллегами из других организаций, в экспериментах на APP/PS1 трансгенных мышах с моделью болезни Альцгеймера проводится оценка эффективности генно-клеточных конструкций на основе МКПК и различных нейротрофических факторов. Наиболее эффективные из исследованных генно-клеточных конструкций позволили добиться выраженного улучшения пространственной памяти, длительной выживаемости пересаженных клеток в ткани мозга и секреции ими нейротрофических факторов, стимуляции процессов нейрогенеза и синаптогенеза в гиппокампе APP/PS1 трансгенных мышей. Полученные результаты могут лечь в основу разработки эффективных способов лечения болезни Альцгеймера. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ и Академии наук Республики Татарстан (проект № 18-415-160016).*

ПРИМЕНЕНИЕ ФТОРИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГАММА-КАРБОЛИНОВ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.А. Устюгов, С.О. Бачурин
Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия

Зачастую термином протеинопатии обозначают широкий спектр клинически различных нейродегенеративных расстройств, основная причина которых кроется в образовании нерастворимых фибриллярных структур и накоплении гистопатологических включений в нервной системе. Результаты предыдущих исследований показали, что фторсодержащие производные гамма-карболинов могут выступать в качестве нейропротекторов при различных протеинопатиях. Для оценки влияния хронического введения исследуемых соединений (препарата Димебон и его фторированных производных DF302 и DF402), в данной работе была использована модель нейродегенерации с поражением моторных нейронов, вызванной экспрессией укороченной формы человеческого белка FUS (гетерозиготные мыши ΔFUS(1-359). Фторсодержащие производные оказали положительный эффект на продолжительность жизни трансгенных животных. Для оценки моторных дисфункций была использована система анализа походки животных Noldus CatWalk. В результате анализа данных был установлен набор характеристик различающих трансгенных животных и мышей дикого типа задолго до появления клинических признаков нейропатологии. Однако для полного понимания механизма действия фторсодержащих производных гамма-карболинов необходима более детальная характеристика их влияния на нервную систему на пресимтоматической стадии. Изученные фторсодержащие соединения показали высокую степень эффективности, что подтверждается результатами по увеличенной продолжительности жизни и уменьшении возраста начала симптоматической фазы, а также по снижении двигательного дефицита. Таким образом, соединения этого ряда можно рассматривать как перспективные кандидаты для создания нового класса нейропротекторных лекарственных препаратов [1]. *Исследование фторированных соединений поддержано РНФ №19-13-00378. Содержание животных обеспечено биоресурсной коллекцией ИФАВ РАН на оборудовании ЦКП ИФАВ РАН, а также в рамках программы Президиума РАН по приоритетным направлениям «Инновационные разработки в биомедицине» №18.*

1. В.И. Скворцова, С.О. Бачурин, А.А. Устюгов, и др. 2018. Acta Naturae. Т 10(39): 54-57.

ЛАКТОФЕРРИН ЭФФЕКТИВНО ВЛИЯЕТ НА УРОВЕНЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ В НИГРОСТРИАТНОЙ СИСТЕМЕ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЗМА

М.Ю. Копаева[1], А.Б. Черепов[1], И.Ю. Зарайская[1], М.В. Нестеренко[2]
[1]НИЦ Курчатовский институт; [2]ООО «Лактобио», Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, при котором основные нарушения связаны с прогрессирующей дегенерацией и гибелью дофаминергических нейронов. Одной из наиболее широко используемых является модель болезни у мышей с применением 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП). Введение нейротоксина вызывает у животных схожие с человеческими поведенческие и биохимические проявления паркинсонического синдрома (ПС). Лактоферрин (Лф) – полифункциональный белок из семейства трансферринов. Он широко представлен в различных секреторных жидкостях млекопитающих. Показано, что при БП наблюдается усиление экспрессии рецепторов ЛФ на мембранах церебральных эндотелиальных клеток и нейронах, что указывает на возможный терапевтический эффект Лф. Целью исследования было изучение влияния Лф человека (чЛф) на манифестацию внешних симптомов ПС, экспрессию тирозингидроксилазы (ТГ) в черной субстанции (ЧС) и стриатуме. В работе был использован Лф, выделенный из женского молозива методом препаративной ионообменной хроматографии с чистотой >95,5%. Работа выполнена на 2–2,5 месячных мышах самцах линии C57BL/6. ПС был смоделирован однократным подкожным введением МФТП (40 мг/кг). Контрольным животным был введен физиологический раствор. Двукратно (за 24 ч и за 3 ч до введения МФТП) часть животных получила инъекцию чЛф (0,4 мл раствора в концентрации 10 мг/мл, в/бр). Для регистрации двигательной активности использовали тест «Открытое поле», для оценки моторного дефицита и степени нарушения координации – тест «Вращающийся стержень». Иммуногистохимический анализ содержания ТГ в нейронах ЧС и в терминалях аксонов стриатума проводился на срезах мозга мышей через 48 ч и 28 дней после введения МФТП. Результаты исследования выявили, что через 28 дней после введения нейротоксина группа «МФТП + чЛф» не отличалась от контрольной группы по длине пройденного пути и по количеству выходов в центральную зону в тесте «Открытое поле». В то время как у группы «МФТП» эти показатели были значимо изменены. Количество ТГ+ волокон в стриатуме животных группы «МФТП + чЛф» практически восстановилось, а количество ТГ+ нейронов в ЧС статистически значимо увеличилось, чего не произошло в группе «МФТП». Результаты будут использованы для изучения компенсаторных механизмов чЛф в ЦНС.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДЕФОЛТНОЙ СЕТИ С СИСТЕМОЙ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ ПРИ ОЦЕНИВАНИИ СЕБЯ И ДРУГИХ ЛЮДЕЙ – АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ ПО ФМРТ И ЭЭГ

Г.Г. Князев, А.Н. Савостьянов, А.В. Бочаров, Е.А. Левин
НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия

Дефолт система мозга (ДСМ) связана с процессами самосознания и социального сознания в состоянии покоя и снижает активность при оперативной деятельности. Ее активность отрицательно коррелирует с активностью латеральных областей префронтальной коры, участвующих в процессах внимания и рабочей памяти. В последние годы показано, что ДСМ может взаимодействовать с латеральной префронтальной корой в ситуациях, имеющих отношение к личности испытуемого. В нашем исследовании задачей испытуемых было оценивание собственной личности и личности других людей с помощью предъявляемых на экране прилагательных. Все испытуемые участвовали в эксперименте дважды – с записью ЭЭГ и фМРТ данных. Дополнительно они заполнили пакет психометрических опросников. После проекции ЭЭГ в пространство источников анализ

ЭЭГ и фМРТ данных проводился путем расчета карт коннективности ДСМ по четырем стандартным точкам. По ЭЭГ данным достоверный эффект фактора «объект оценивания» выявился в альфа диапазоне в правой средней лобной извилине. Связь ДСМ с этой областью коры была наибольшей при оценивании незнакомца и наименьшей при оценивании себя. По фМРТ данным коннективность ДСМ была также наименьшей при оценивании себя и эффект локализовался в левой средней лобной извилине. Таким образом, и ЭЭГ и фМРТ данные показывают, что сила связи между ДСМ и латеральными префронтальными областями коры обеих полушарий, участвующими в механизмах внимания и рабочей памяти больше при оценивании других людей, чем при оценивании себя, вероятно, потому, что при оценивании своих качеств привлекается меньше когнитивных ресурсов, чем при оценивании качеств других людей. При анализе эффектов психометрических переменных ЭЭГ и фМРТ данные дали одинаковый по направленности результат для нейротизма, эмоционального интеллекта и коллективизма, но противоположный по направленности результат для дружелюбности. В последнем случае рассогласование может быть лишь видимым, поскольку ЭЭГ и фМРТ данные вместе укладываются в интерпретацию, согласно которой у испытуемых с высокой дружелюбностью оценивание всех объектов кроме неприятного связано с большими положительными эмоциями и меньшим когнитивным напряжением. *Работа поддержана грантом РНФ № 17-18-01019.*

ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В НЕЙРОНАЛЬНЫХ СЕТЯХ МОЗГА СВЯЗАННЫХ С РЕГУЛЯЦИИ ЭМОЦИЙ

M. Votinov[1,3], L. Wagels[1,3], F. Hoffstaedter[2,5], T. Kellermann[1,4], K. S. Goerlich[6], S. B. Eickhoff[2,5], U. Habel[1,3,4]
[1]Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Germany; [2]Institute of Neuroscience and Medicine (INM-7), Research Centre Jülich, Germany; [3]Institute of Neuroscience and Medicine (INM-10), Research Centre Jülich, Germany; [4]JARA – Translational Brain Medicine, Aachen & Jülich, Nordrhein-Westfalen, Germany; [5]Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Germany; [6]Department of Biomedical Sciences of Cells & Systems, Section Cognitive Neuroscience, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands.

Способность контролировать эмоции имеет важное значение для принятия решений и социальных взаимодействий. Исследования стероидных гормонов выявили важную роль тестостерона в социально-эмоциональных взаимодействиях. Тем не менее, еще мало известно о том, модулирует ли тестостерон сетевые взаимодейстаия в областях мозга ответственных за регуляцию эмоций. Используя фМРТ метод измерения активности мозга в состоянии покоя, мы проверили, как применение тестостерона повлияет на функциональную связь между регионами, вовлеченных в регуляцию эмоций. В эксперименте участвовало 96 мужчин. Перед сканированием на половине испытуемых (группа тестостерон) было нанесено 5 г геля Testim ™ (содержащего 50 мг тестостерона), а на другой другой половине (группа плацебо) – соответствующее количество геля плацебо. Применение тестостерона / плацебо проводилось рандомизированным двойным слепым методом. Seed regions для анализа связности между регионами были определены метааналитически. Во-первых, все регионы, связанные с регуляцией эмоций, были выбраны с помощью сервиса Neurosynth (на основе данных). Среди них были отобраны и классифицированы конкретные seed regions на основе нейронной модели регуляции эмоций предложенная Эткин с коллегами (Etkin et al, 2015) (руководствуясь теорией). Анализ связности в состоянии покоя (resting-state connectivity analysis) выявил снижение связности между правым DLPFC и правой миндалиной, а также между VMPFC и левой IPL для группы тестостерона по сравнению с группой плацебо. Дополнительный dynamic causal modeling (DCM) анализ на основе результатов resting-state connectivity выявил двунаправленную связь, которая была снижена почти до нуля при применении тестостерона. Эти результаты подтверждают предположение о том, что тестостерон влияет на связность в сети регуляции эмоций, и дают новое понимание роли тестостерона в изменении связности в состоянии покоя. *Поддержано грантом РНФ 19-18-00436 «Функциональная организация мозговых систем обеспечения межперсональных взаимодействий в условиях виртуальной среды: эффект анонимности и недостатка социально значимой информации».*

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИСТАНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ СТРУКТУРАМИ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА, ОТРАЖАЮЩИЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

М.В. Киреев[1,2], А.Д. Коротков[1], С.В. Медведев[1]
[1]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Вопрос о закономерностях перестроек функциональных взаимодействий между структурами мозга в процессе реализации целенаправленной деятельности является одним из относительно малоисследованных вопросов современной науки о мозге. Для полноценного понимания механизмов мозгового обеспечение поведения получение информации о возможной функциональной специализации отдельных структур мозга относительно изучаемой деятельности не является достаточным условием. Необходимо понимание закономерностей их сочетанной работы. В ходе решения данной проблемы за последнее время нами было предпринято целенаправленное изучение системных характеристик работы мозга на материале фМРТ-исследований разных видов высшей нервной деятельности: порождения и восприятия речи, лжи, тормозного контроля. В результате было показано, что сочетанный анализ о локальных характеристиках энергопотребления отдельных структур мозга и анализ дистантных функциональных связей между ними, дает возможность выявить ряд ранее не обнаруживаемых закономерностей системной активности мозга. В частности, были выявлены характеристики актуализированных мозговых систем, связанные с эффективностью и историзмом их формирования. Полученный результат имеет важное теоретическое значение для понимания закономерностей системной активности мозга, развивает положения теории жестких и гибких звеньев Н.П. Бехтеревой и основные положения системной психофизиологии, базирующейся на теоретическом фундаменте теории функциональных систем П.К. Анохина.

ПРЕИМУЩЕСТВА ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ СТРУКТУРАМИ МОЗГА ПРИ ТРАНСЛЯЦИОННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

А.Д. Коротков[1], М.В. Киреев[1,2], Ю.И. Вайншенкер[1], И.А. Котомин[1], Р.С. Машарипов[1], С.В. Медведев[1]
[1]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Наиболее распространенным и надежным методом функциональной нейровизуализации, применяющимся для диагностики неонкологических заболеваний ЦНС является ПЭТ с 18F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ ПЭТ), при этом методической основой диагностики является выявление локальных, регионарных и диффузных изменений уровня потребления глюкозы (чаще снижения). В тоже время, в исследовательской практике широко применяются методы исследования как функциональной активности структур мозга, так и взаимодействий между ними по данным функциональной магнито-резонансной томографии (фМРТ). Недавние исследования, проведенные в нашей лаборатории, позволили установить, что совместное применение этих двух исследовательских подходов при анализе данных фМРТ позволяет получать более точную информацию о составе нейроанатомических систем обеспечения деятельности и механизмах их работы, включая выявление их скрытых звеньев. Феномен скрытых звеньев проявляется только при анализе сочетанной активности мозговых структур при сопоставлении с данными о локальном энергопотреблении, раскрывая системные аспекты активности мозга. Однако, вопрос о том, как именно меняются данные характеристики в условиях заболеваний мозга (для диагностики которых ФДГ ПЭТ применятся рутинно), остается не изученным. Для решения этого вопроса, разработанный ранее подход был адаптирован для анализа данных ФДГ ПЭТ, который позволил обнаружить не выявляемые при стандартном анализе перераспределения в сочетанной активности мозга у пациентов с длительной утратой сознания, отражающие динамику его восстановления в результате лечения. Выявленные закономерности функционирования лобно-теменной нейроанатомической системы существенно дополняют информацию, получаемую с помощью стандартных методов оценки локальных уровней потребления глюкозы. Эти данные являются основой для разработки новых, более эффективных прогностических критериев восстановления сознания при его длительной утрате. *Работа выполнена в рамках Госзадания ИМЧ РАН.*

КОНФИГУРАЦИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ СТРУКТУРАМИ МОЗГА В ПРОЦЕССЕ МАНИПУЛЯТИВНЫХ ДЕЙСТВИЙ В УСЛОВИЯХ СОЗНАТЕЛЬНОЙ ЛЖИ

М.В. Киреев[1,2], И.С. Князева[2,3], М.А. Желтякова[1,2], Р.С.Машарипов[1], А.Д. Коротков[1], С.В. Медведев[1]
[1]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет; [3]Главная (Пулковская) астрономическая обсерватория РАН, Санкт-Петербург, Россия

Проблема мозгового обеспечения ложных действий является одной из высоко-дискуссионных в современной психофизиологии. Ложь является сложноорганизованным видом поведения, предполагающим вовлечение целого ряда психологических операций по подавлению правдивых действий (необходимо для реализации лжи), выбора действий, детекции ошибок (за счет этого мы не верим в собственную ложь). Будучи неотъемлемым компонентом жизнедеятельности человека, связанным с социальными взаимодействиями, ложь ассоциируется с вовлечением социо-когнитивных процессов, подразумевающих формирование представлений о содержании мыслей оппонента. Подавляющее большинство опубликованных исследований концентрируется на изучении каждого из указанных процессов по отдельности. Это не позволяет полноценно изучать закономерности работы мозга при лжи с учетом совокупного вовлечения указанных выше процессов. С целью решения этой проблемы, настоящее исследование направлено на изучение совокупной нейросетевой активности мозга в условиях реализации ложных действий. В работе проверялась гипотеза об относительно большей интеграции зоны правого теменно-височного стыка (rTPJ) в работу мозговой системы обеспечения правдивых манипулятивных действий (факт вовлечения rTPJ в их обеспечение установлен ранее [Volz et al., 2015, Kireev et al., 2017]). Использовались данные фМРТ, полученные в условиях интерактивной игры с оппонентом, подразумевающей реализацию ложных и манипулятивных правдивых действий (24 здоровых добровольца, 19–45 лет). Для анализа топологических свойств активности мозга был использован показатель узловой эффективности («nodal efficiency»). Показано, что манипулятивные правдивые ложные действиях характеризуются относительно большей эффективностью взаимодействий каудально расположенных структур теменной, височной (rTPJ) и премоторной коры. Ложные манипулятивные действия характеризуются большей эффективностью взаимодействий между структурами префронтальной коры. Полученный результат свидетельствует в пользу существования феномена сложноорганизованной лжи (создание ложного впечатления с помощью правды) и подчеркивает необходимость большей, по сравнению с ложью, интеграции социо-когнитивных процессов в системную работу мозга по обеспечению манипулятивных действий. *Работа поддержана грантом СПБГУ (№37602864).*

ВОЗДЕЙСТВИЕ КРАНИАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ ПРОТОНАМИ НА ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ОБЕЗЬЯН

А.В. Латанов[1], Л.В. Терещенко[1], Л.А. Васильева[2], И.В. Бондарь[2]
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова; [2]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

В условиях дальних космических полетов радиационные воздействия галактических космических лучей (ГКЛ) на организм человека являются главным лимитирующим фактором, который неизбежно вызывает риск ранних поражений перцептивных, интегративных и исполнительных систем мозга. ГКЛ представляют собой высокоэнергетические ускоренные ядра химических элементов, среди которых протоны составляют 98%. ГКЛ могут вызывать нарушения поведения, когнитивной сферы в целом и, как следствие, операторской деятельности космонавтов. В модельных экспериментах на обезьяне (*Macaca mulatta*) исследована эффективность выполнения глазодвигательной задачи, включающей выполнение зрительно вызванных саккад к стимулам разного эксцентриситета, предъявляемым в широком участке поля зрения животного (53×37 град.), и мануальных инструментальных реакций до и после краниального облучения протонами высоких энергий (170 МэВ, 3 Гр, экспозиция 5 мин).

Доля корректных мануальных реакций в течение трех месяцев после облучения варьировала в узком диапазоне 73–79%. Этот показатель кратковременно уменьшался в период около двух месяцев после облучения, а затем восстанавливался до контрольного уровня (до облучения). Через один месяц после облучения отмечалось незначительное увеличение латентных периодов саккад (на 4–5% относительно контроля), которое достигло максимума к 67-му дню (на 17% относительно контроля). Однако в последующий период наблюдений (после 72-го дня) этот параметр не отличался от контрольных значений. Латентные периоды мануальных инструментальных реакций продемонстрировали сходную динамику, и они высоко коррелировали с латентными периодами саккад. Увеличение латентных периодов саккад обратно коррелировало с их точностью, оцениваемой как разность амплитуд саккад и эксцентриситетов стимулов. Полученные данные свидетельствуют об относительной устойчивости системных механизмов, обеспечивающих условнорефлекторное инструментальное поведение к радиационному воздействию протонами. Однако при этом возможны нарушения в функционировании систем внимания и исполнительного контроля, необходимых для обеспечения высокоточных амплитудно-временных характеристик движений глаз и рук. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-29-01027 офи_м).*

СУДОРОЖНАЯ ГОТОВНОСТЬ КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО–МОЛОДКИНОЙ И ФОРМИРОВАНИЕ АУДИОГЕННЫХ МИОКЛОНИЧЕСКИХ СУДОРОГ

И.Б. Федотова, Н.М. Сурина, И.И. Полетаева
Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

У 100% крыс инбредной линии Крушинского–Молодкиной (КМ) аудиогенный эпилептический припадок (АП) начинается через 2–3 сек после включения звука и достигает кульминации (тонических судорог всех мышц) через 7–9 сек. Линии «0» и «4» были селектированы из популяции гибридов F2 КМ х Вистар на противоположное проявление реакции на звук: в линии «0» отбор идет на отсутствие судорог, а в линии «4» – на максимальную интенсивность АП. Линии различаются по признаку «аудиогенная эпилепсия», но сходны по своему генетическому фону. У этих животных описаны аудиогенные миоклонические судороги (АМС), которые проявляются по окончанию собственно АП после 15–18 ежедневных экспозиций животного действию звука. В работе оценивали динамику развития АП и АМС у самцов крыс линии КМ в сопоставлении с контрольными крысами линий «0» и «4» с оценкой влияния возраста животных. Препарат этосуксимид (ЭС, суксилеп) давали крысам КМ (n=16) с питьевой водой (300 мг/кг/день) в течение 45 дней, начиная с 6 мес. возраста. Контрольные животные (n=8) пили чистую воду. По окончании приема ЭС крысы были однократно тестированы на АП (звонок, сила звука 120 дБ). Через 3–5 дней был проведен тест «открытое поле». У крыс, получавших ЭС в питьевой воде, фаза двигательного возбуждения начиналась достоверно позже (3,1±0,.35 с против 1,6±05 с, критерий Манна–Уитни, $p<0,05$), чем в контроле. Начало клонических судорог также было отсрочено (8,6±0,7с против 6,2±0,9 с, недостоверно), а животных с АП максимальной интенсивности стало меньше. Таких судорог не было у 8 из 16 животных (50%) опытной группы, тогда как в контроле они отсутствовали только у 1 из 8 крыс (12,5%, тенденция, t=1,96). Длительность каталепсии после припадка не изменилась. Выход из припадка происходил быстрее у крыс после ЭС (152,5±13,5 и 162,1±19,1, недостоверно). Тест «открытое поле» показал у опытных животных повышенную двигательную активность крыс на периферии арены. Число эпизодов и длительность груминга и вертикальных стоек было недостоверно выше у крыс после ЭС. При выполнении работы авторы руководствовались правилами Декларации ЕС 2010 (2010/63/EU). *Работа частично поддержана РФФИ, грант N 18-015-00173, и темой «Нейробиологические основы поведения животных. Регистр. № НИОКТР АААА-А16-116021660055-1».*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ЧАСТИЧНО ДЕПРИВИРОВАННОМ НОЧНОМ СНЕ

С.В. Шутова
Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина; Тамбовский филиал НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова МЗ РФ, Тамбов, Россия

Динамика функций организма согласно его циркадным ритмам, а также возникновение различных патологий при суточных десинхронозах в настоящее время не вызывают сомнений, однако многие процессы организма в этом аспекте остаются не изученными Целью нашей работы было комплексное исследование функционального состояния светочувствительного, светорегулирующего и нейросенсорного компонентов зрительного анализатора в условиях нормального и частично депривированного ночного сна. У практически здоровых добровольцев с высокой некорригированной остротой зрения определяли параметры моно- и полихромной пространственной контрастной визометрии, оценивали аккомодационный ответ как динамическую рефракцию глаза при разной аккомодационной нагрузке, определяли время и точность зрительно-моторных реакций в различных условиях их реализации. Получены выраженные, хорошо коррелирующие между собой изменения изучаемых параметров как в течение светового дня, так в течение ночи в условиях нормального или частично депривированного сна. Полученные данные могут быть использованы для разработки методов улучшения эффективности функционирования зрительного анализатора в условиях сменного труда.

ТРЕВОЖНОСТЬ И КОМПУЛЬСИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ДВУХ ЛИНИЙ КРЫС, РАЗЛИЧАЮЩИХСЯ ПО ПОРОГУ ВОЗБУДИМОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А.С. Левина, Н.В. Ширяева, А.И. Вайдо
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) – психическое расстройство человека с наличием повторяющихся тревожных мыслей (обсессий) и направленных на избавление от них навязчивых действий (компульсий), зачастую имеющих хронический характер. Для исследования механизмов ОКР используют модели на животных – как правило, грызунах, у которых можно зарегистрировать признаки тревожности, а также один из компонентов симптоматики ОКР – компульсивное поведение.

Особенно важен поиск моделей со спонтанным (или поведенчески индуцированным) проявлением компульсивного поведения у интактных животных – в отличие от моделей, где симптоматика расстройства вызывается путём введения фармакологических препаратов или генной модификации. Большой интерес представляет, насколько на риск развития ОКР у человека и проявление сходных форм поведения у животных влияют типологические особенности их нервной системы. Целью настоящей работы было исследование тревожности и компульсивного поведения у крыс в контексте их связи с уровнем возбудимости нервной системы. Использовали две линии крыс, селектированные в лаборатории генетики высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова РАН по порогу возбудимости нервной системы: ВП («высокий порог», низковозбудимые) и НП («низкий порог», высоковозбудимые) (животные из Биоколлекции ФГБУН Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ГЗ 0134-2016-0002)). Для оценки тревожности применяли «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Открытое поле» (ОП), для оценки спонтанного компульсивного поведения – методику «Marble burying test». В ПКЛ и ОП крысы линии НП показали более низкий уровень тревожности и высокий уровень исследовательской активности, чем крысы линии ВП: доля крыс НП, выходивших в открытые рукава ПКЛ, была выше, а также они выполняли больше вертикальных стоек в обоих тестах. В “Marble burying test” доля закопанных стеклянных шариков была достоверно больше у крыс НП, однако линии не различались ни по длительности активного поведения закапывания, ни по доле крыс, проявлявших его. Разница по доле закопанных шариков может быть связана с более высокой двигательной активностью или большей эффективностью поведения закапывания у крыс НП. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-01024.*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОТОКСИНЕМИЯ КАК ИНДУКТОР ДЕГЕНЕРАЦИИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ

В.А. Майстренко, И.С. Ивлева, Н.С., Пестерева, З.М. Муружева, М.Н. Карпенко
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Воспаление, развивающееся в ответ на бактериальное инфицирование, может служить этиологическим фактором Болезни Паркинсона. Однако до сих пор не выявлены условия, при которых периферическое воспаление инициирует деструкцию дофаминергических нейронов мозга, и не изучены возможные молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе развития этой формы патологии. Действительно, экспериментальный паркинсонизм у лабораторных грызунов можно инициировать с помощью интрацеребральной, внутривенной или интраперитонеальной инъекции пирогенных доз бактериального липополисахарида (ЛПС). Однако на сегодняшний день еще не установлено, является ли ЛПС непосредственным индуктором дегенерации дофаминергических нейронов или его действие опосредовано. Целью данной работы было выявление нейробиологических и нейрохимических механизмов дегенеративных изменений в ЦНС при экспериментальной эндотоксинемии. Ход эксперимента. Самцов крыс Вистар разделяли по 5 на 2 группы: I группа – интраперитониальное (и/п) введение физ. р-р; II группа – и/п ЛПС, 1 мг/кг животного. Через 6 месяцев после начала эксперимента у животных из каждой группы брали стриатум. Из части материала выделяли тотальную мРНК, проводили реакцию ОТ-ПЦР в реальном времени с оригинальными праймерами к ИЛ-1β, ФНО-α, iNOS, Iba-1. Данные нормировали на уровень мРНК β-актина, GAPDH и 18S. Из другой части материала 0,1 М хлорной кислотой экстрагировали моноамины и проводили их количественный анализ с помощью ОФ-ВЭЖХ с электрохимическим детектором. В клетках стриатума в ответ на введение септической дозы ЛПС наблюдается увеличение уровня мРНК основных провоспалительных цитокинов: IL-1β – в 0,5 раз и TNF-α – в 2 раза, iNOS и Iba1 – в 10 раз по сравнению с контролем. Введение ЛПС приводит к снижению уровня дофамина в стриатуме в 1,5 раза по сравнению к контролю. При этом скорость катаболизма дофамина не изменяется, что свидетельствует о дегенерации дофаминергических нейронов.

ПРИМЕНЕНИЕ БАЙЕСОВСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ фМРТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СКРЫТЫХ ЗВЕНЬЕВ МОЗГОВЫХ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Р.С. Машарипов[1], М.В. Киреев[1,2], А.Д. Коротков[1], С.В Медведев[1]
[1]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Недавние исследования организации мозговых систем обеспечения высшей нервной деятельности позволили выдвинуть гипотезу о существовании их «скрытых» звеньев, которые включаются в системную работу мозга, не изменяя своего энергопотребления [Медведев, 2019]. И хотя полученные новые данные дали возможность говорить о новом феномене «скрытых» звеньев систем мозга, исследование этого явления требует изменения существующих подходов к изучению работы мозга. В рамках этого подхода, подразумевающего сочетанный анализ показателей локального энергопотребления и дистантных взаимодействий, одним из нерешенных является вопрос о функциональной роли сенсорной коры в процессе обеспечения когнитивной деятельности. Например, можно ли рассматривать зоны первичной и вторичной зрительной коры именно как «скрытые» звенья, а не как необходимые элементы сенсорного анализа, без которых осуществление поведения вообще невозможно? Для ответа на этот вопрос принципиально важной становится возможность доказательства одинаковости активности структур мозга. В настоящее время полноценный методический аппарат для подобного рода исследований не разработан. Так, в отличие от повсеместно применяемого частотного статистического подхода только использование Байесовской статистики позволяет принять нулевую гипотезу об отсутствии различий между переменными [Kruschke, 2011]. Причем работы по апробации данного метода проводились только для индивидуальных фМРТ-данных. Поэтому целью настоящей работы являлось изучение свойств системной активности звеньев зрительной коры при реализации зрительного теста Go/NoGo с использованием фМРТ-данных 20 добровольцев (19–33 лет). Использовался предложенный нами критерий по байесовскому обнаружению т.н. нулевого эффекта, т.е. равенства фМРТ-сигнала в анализируемой области интереса. В результате было установлено, что уровень энергопотребления структур зрительной коры остается неизменным при разном содержании когнитивной деятельности. На данном этапе исследований предложен адекватный вариант Байесовского анализа групповых фМРТ-данных, который показал, что зоны первичной и вторичной зрительной коры являются возможными кандидатами для рассмотрения в качестве «скрытых» звеньев систем обеспечения управления действиями. *Исследование поддержано грантом РНФ № 19-18-00454.*

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЭЭГ ПОСЛЕ РЕШЕНИЯ КРЕАТИВНЫХ ЗАДАЧ: ЭФФЕКТЫ УСТАЛОСТИ И НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ

Е.Ю. Приводнова[1,2], Е.А. Меркулова[1], Н.В. Вольф[1,2]
[1]НИИ физиологии и фундаментальной медицины; [2]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Показано, что процессы структурной пластичности начинают проявляться уже через несколько тренировочных сессий и даже часов практики. С другой стороны, известно, что после выполнения когнитивных заданий изменяется ряд показателей ЭЭГ в зависимости от характера выполняемых заданий. Целью работы было выявление обусловленных выполнением когнитивной тренировки изменений характеристик базовой ЭЭГ активности головного мозга у испытуемых младшего (МВГ, 21±3, N=43) и старшего (СВГ, 64±6, N=42) возраста. Многоканальная запись ЭЭГ в состоянии покоя с открытыми глазами была проведена перед и после решения 60 дивергентных задач. Спектральная мощность в 8 индивидуальных частотных диапазонах определялась с помощью быстрого преобразования Фурье, дисперсионный анализ показателей мощности до и после тренировки проводили отдельно в каждой из возрастных групп. В МВГ после выполнения задания выявлено уменьшение глобальной мощности дельта и увеличение тета-бета2 ритмов, регионально-специфические изменения гамма ритма и появление асимметрии (ЛП>ПП) в широком диапазоне частот. В СВГ выявлено уменьшение глобальной мощности дельта и увеличение мощности на других частотах, а также появление межполушарной асимметрии гамма ритма (ЛП<ПП). Основываясь на данных литературы, свидетельствующих об увеличении мощности и передне-заднего градиента мощности ритмов диапазонов от дельта до бета при усталости, наблюдаемое в нашем исследовании повышение мощности в тета, альфа и бета ритмах можно связать с состоянием когнитивной усталости, в то время как уменьшение мощности дельта ритма – с когнитивной тренировкой. Полученные результаты обсуждаются с учетом известных данных об отрицательной корреляции между мощностью дельта ритма и активацией структур дефолт системы. Факт появления межполушарной асимметрии (ЛП>ПП) после решения задач в МВГ рассматривается с позиции межполушарных различий при выполнении дивергентных задач. Региональные эффекты, сопровождающие изменение мощности ритмов, были выявлены только в МВГ, что подтверждает гипотезу дедифференциации, т.е. некоторой утраты специализации нейронных ансамблей при старении. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Новосибирской области в рамках научного проекта № 19-415-543009.*

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГРУППИРОВАНИЯ И РАЗДЕЛЕНИЯ ЗВУКОВЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ ПРИ ОБРАБОТКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АКУСТИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ В ВЫСШИХ СЛУХОВЫХ ЦЕНТРАХ МОЗГА

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

Речь человека и коммуникационные сигналы животных структурированы во времени и образованы сериями звуковых компонентов, воспринимаемых как единое слуховое событие. Известно, что временной контекст сигналов (группирование и разделение последовательных звуковых компонентов) способствует их пониманию и запуску специфических поведенческих ответов (Bregman, 1990; Gaub, Ehret, 2005). В качестве одного из нейрофизиологических механизмов группирования и разделения звуковых компонентов, определяющих перцептуальную границу слуховых событий, предлагается нейрональная адаптация. В представленной работе показано участие нейрональной адаптации в обработке биологически значимых акустических сигналов на примере последовательностей коммуникационного сигнала мышей – крика дискомфорта мышат. Две трети нейронов слухового центра среднего мозга и все нейроны первичных областей слуховой коры домовой мыши продемонстрировали эффект адаптации в ответах на серии моделей крика дискомфорта мышат. Эффект выражался в снижении ответов нейронов на сигналы, следующие за первым сигналом в серии. Временной диапазон проявления адаптации к серии моделей (0–500 мс) соответствовал временному диапазону интервалов в серии криков дискомфорта мышат, важному для запуска оптимального материнского поведения (Gaub, Ehret, 2005). *Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-015-00188) и федерального бюджета по госзаданию на 2018-2020 годы (№ регистрации темы АААА-А18-118013090245-6).*

1. Bregman A.S. Auditory scene analysis. 1990. The MIT Press, Cambridge, MA.
2. Gaub S., Ehret G. J. Comp. Physiol. 2005. V. 191. P. 1131-1135.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ПЕРВИЧНОЙ СЛУХОВОЙ КОРЫ МЫШИ ПРИ ГИПОТЕРМИИ

А.Г. Акимов, М.А. Егорова
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Лаборатория сравнительной физиологии сенсорных систем, Санкт-Петербург, Россия

Исследовали особенности разрядов одиночных нейронов первичной слуховой коры домовой мыши (Mus Musculus) при общем переохлаждении. С этой целью сравнивали амплитуды ответов нейронов, латентные периоды их ответов и проявления постстимульной адаптации к серии звуковых сигналов при нормальной температуре тела, при понижении температуры тела на 1–2ºС и после ее восстановления у наркотизированных животных методом внеклеточной регистрации импульсной активности одиночных нейронов первичной слуховой коры. Полученные результаты показали инверсию ответов на звуковые сигналы в условиях гипотермии: ответ на сигнал исчезал, появлялся ответ на окончание сигнала, что не характерно для нейронов слуховой коры наркотизированных животных при нормальной температуре тела (Егорова, 2005). Амплитуда ответов уменьшалась вплоть до полного угасания. Проявлений постстимульной адаптации не наблюдалось. Повышение температуры тела до нормальной приводило к восстановлению типичных для нейронов первичной слуховой коры характеристик активности, а именно: к появлению on-ответов на звуковые сигналы с латентным периодом менее 20 мс, проявлению эффекта постстимульной адаптации в ответах на серии звуковых сигналов у всех исследованных нейронов, а также к восстановлению амплитуды

спайков. Обсуждается роль кинетики рецепторов ионных каналов постсинаптической мембраны в развитии наблюдаемых изменений спайковой активности нейронов при гипотермии. [Егорова М.А. Журн. эвол. биохим. и физиол. 2005, т.41, № 4, с. 379-382.]

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-015-00188) и федерального бюджета по госзаданию на 2018-2020 годы (№ регистрации темы АААА-А18-118013090245-6).

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МЕЛАТОНИНА В НЕКОТОРЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ОРГАНИЗМА ЖИВОТНЫХ

М.Б. Устоев, М.Р. Тоиров
Таджикский национальный университет, Душанбе, Таджикистан

Как известно, при возникновении различных патологических процессов человек старается устранить этот недуг и будет искать наиболее приемлемые методы или лекарства. Практически все патологические процессы сопровождаются болевыми ощущениями. Возникает острая необходимость в разработке способа снижения или устранения боли. В настоящее время существуют данные и том, что у человека с хронической болью снижается концентрация мелатонина в сыворотке крови и моче по сравнению со здоровыми людьми. В некоторых научных исследованиях, проводимых на животных, мелатонин применяется как анальгетический препарат. Нами проведены несколько серий экспериментов на крысах для выяснения анальгетической роли мелатонина. Целью нашего исследования явилось установить анальгетическую роль мелатонина. Нами проведены эксперименты 20 белых крысах линии Вистар на кафедре физиологии человека и животных ТНУ по оборонительной методике болевой чувствительности на приборе «горячая пластинка» американского производства «hot-plate» с нашей корректировкой. Вначале животные были адаптированы к нагревающей пластинке путем постепенного повышения температуры до оптимальной. После адаптации животных проводили серю экспериментов в виде оценки времени рефлекса избегания при тепловой (термической) боли. Температура составляла 48^{0}С, условным раздражителем служил звук, который подавался через звуковой генератор Г3-53 с частотой 300 Гц. При подаче звука крыса должна была убегать в безопасное место. Исследование проводилось 3 раза в сутки в течение 20, 40, 60 минут. Сначала регистрировали время условного рефлекса избегания (УРИ) на термический раздражитель без введения мелатонина, затем исследовали указанные тесты на фоне введения мелатонина. Препарат вводился внутрибрюшинно в дозе 6 мк/кг массы животных. Полученные данные показывают, что у контрольных животных реакция избегания была стремительно быстрой, в то время как животные с введённым мелатонином были более устойчивыми к термическому раздражителю и скорость избегания в безопасное поле или камеру была ниже, у них наблюдалось явление груминга подушечки лапок. Таким образом, на фоне введения мелатонина наблюдалось уменьшение чувствительности к термическому раздражителю, что показывает анальгетическое свойство этого препарата.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА СВОЙСТВ ТЕМПЕРАМЕНТА И СВОЙСТВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Л.И. Губарева, Е.В. Агаркова
Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

К настоящему времени установлено, что показатели наследуемости экстраверсии и нейротизма варьируют в пределах от 0,4 до 0,6 (Goldsmith H.H. et al., 1997). A.Thomas и S. Chess считают, что дисгармония темперамента ребенка является важным фактором в развитии у детей проблем, связанных с поведением, а также причиной психологических проблем у взрослого. Исходя из этого, целью исследования было изучение возрастной динамики экстра-интроверсии, нейротизма и свойств нервной системы, их детерминирующих. Обследовано 356 –21 лет, в том числе 167 мужчин и 189 женщин, не отягощенных генетической патологией и обучающихся в школах Ставрополя и в Северо-Кавказском федеральном университете. Анализу подвергались результаты исследования «чистых» типов темперамента. Определение типа темперамента проводили, используя «Личностный опросник Айзенка», свойств нервной системы, используя метод компьютерной хронорефлексометрии с помощью прибора «Психофизиолог УПФТ-1/30». Полученные данные подвергались статистической обработке. Согласно результатам исследования, у мужчин холериков показатели экстраверсии стабилизировались с 14–15 до 18 лет, в то время как у женщин холериков значимые изменения показателей экстраверсии отмечали только до 16 лет. У интровертов наиболее выраженные возрастные изменения были выявлены в 16–17 лет у мужчин флегматиков и у женщин меланхоликов ($p<0,05$). Женщины флегматики дефинитивных значений по показателям интроверсии достигали к 18 годам. По показателям нейротизма значимые возрастные различия выявлены только у мужчин меланхоликов и у женщин сангвиников и флегматиков. Возрастная динамика показателей экстра-интроверсии и нейротизма коррелировала с показателями сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), отражающими свойства нервной системы, лежащие в основе типов темперамента по И.П. Павлову: числом упреждающих стимулов, ошибок на дифференцировку, скоростью СЗМР и точностью ее выполнения, стабильностью выработки сложных сенсомоторных актов и интегральным показателем надежности ЦНС. Критическим периодом в отношении формирования свойств темперамента и свойств ЦНС, их детерминирующих, следует считать подростковый период у мальчиков и переходный период от подросткового к юношескому возрасту у девочек, что необходимо учитывать при организации УВР в школе.

ВЛИЯНИЕ БОС-ТРЕНИНГА НА ВЫСШИЕ ФУНКЦИИ МОЗГА

А.Ю. Золотухина
Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Россия

Биологическая обратная связь (БОС) является одним из нефармакологических методов оптимизации функционального состояния организма человека, который позволяет обучить пациента произвольному контролю как вегетативных, так и высших функций мозга. Целью данного исследования являлось изучение особенностей влияния БОС-регуляции на высшие функции мозга под влиянием тренинга. В исследовании принимали участие девушки в возрасте 18–21 года, проходившие БОС-процедуру по увеличению альфа-активности (БОС-тренинг проводили с помощью программно-компьютерного комплекса

«Реакор» с возможностью БОС, ООО НПКФ «Медиком МТД» Таганрог). Психофизиологический статус оценивали с помощью компьютерной программы «ЭФФЕКТОН» (ООО «Эффектон», Москва) до и после пролонгированного тренинга. Анализировали простую и сложную зрительно-моторную реакции; показатели времени и точности сложной зрительно-моторной реакции в стрессорных условиях дефицита времени; объем и интенсивность внимания; показатели зрительной памяти, ситуативную тревожность и нервно-психическое напряжение. Показано, что пролонгированное влияние БОС-процедуры способствует увеличению правильных ответов на фоне повышения скорости реакции в условиях дефицита времени, что наряду с повышенной активацией объясняется улучшением дифференцировочного торможения и оптимизацией нервных процессов. Выявлено, что БОС-тренинг влияет на повышение показателей внимания. Уровень ситуативной тревожности и нервно-психического напряжения уменьшается, что свидетельствует о снижении напряжения регуляторных процессов в ЦНС. Полученные результаты свидетельствуют об оптимизации соотношения процессов возбуждения и торможения, а также уменьшении гиперактивности мозга. Улучшаются механизмы устранения избыточного сенсорного потока и подавления лишних сенсорных входов.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦНС ПРИ ИГРОВОЙ И ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТИ

А. И. Рабаданова, З.А. Тайгибова
Дагестанский государственный университет, Махачкала, Россия

Проведено исследование по выявлению паттернов ЭЭГ при различных формах нехимической зависимости (проблемные гемблеры и интернет-зависимые). В исследовании приняло участие 77 человек, в возрасте от 18 до 25 лет. Степень интернет- и игровой зависимости была выявлена с использованием опросника К. Янга. и теста «Канадский показатель проблемного гемблинга», соответственно. Для проведения стационарных ЭЭГ исследований использовали электроэнцефалограф – анализатор ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03». Характерной особенностью ЭЭГ покоя в группах аддиктов является повышение относительной мощности медленноволной активности, которая представлена диффузно по всей коре больших полушарий, причем, в обеих экспериментальных группах показатели спектральной мощности дельта- и тета- активности сравнительно одинаковые. Отличительной особенностью у лиц с интернет-зависимостью является снижение спектральной мощности альфа-ритма и усиление мощности бета1- и бета2- активности, тогда как у гемблеров наблюдается увеличение мощности альфа-ритма, тогда как бета1- и бета2- активность менее выражена. Результаты исследований свидетельствуют об активации диэнцефальных синхронизирующих структур мозга у гемблеров и указывают на невротическое состояние тревожного типа. При интернет-зависимости обнаружено преобладание спектральных характеристик бета-ритма, свидетельствующее об усилении влияний со стороны стволовых десинхронизирующих образований мозга и указывающее на невротическое состояние напряженного типа. Характерной особенностью ЭЭГ как при игровой, так и при интернет-зависимости является преимущественное доминирование функциональной активности правого полушария.

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Н.А. Рябчикова, Б.Х. Базиян, Е.В. Дамянович, Л.А. Чигалейчик
Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) – это серьезное нейродегенеративное заболевание нервной системы, проявляющееся в нарушении двигательной активности и когнитивных процессов, сопровождающееся саккадическими движениями глаз. Функциональное и анатомическое перекрытие мозговых путей и структур, таких, как, в частности, лобные, теменные области коры, базальные ганглии, обеспечивает как планирование, программирование и принятие решений так и управление генерацией саккад с другой. Поскольку управление и контроль движениями глаз осуществляются многими уровнями мозга, саккадическая деятельность может использоваться как отражение динамических процессов в мозге при изучении различных форм когнитивной деятельности, в том числе прогнозирования человеком событий. В настоящем исследовании регистрация саккад показала, что среднее количество саккад по всем испытуемым в состоянии спокойного бодрствования составило за все время их регистрации 21,2±3, а среднее количество саккад/сек составило 0,12. Среднее количество саккад, произведенное испытуемыми при выполнении остальных двух тестов (142,4±27,9 и 195,3±36,7) и саккад/сек (соответственно 0,63±0,09 и 0,70±0,11) достоверно отличается от таковых при спокойном бодрствовании ($p<0,05$), т.е. по мере усложнения прогностической задачи среднее количество саккад, а также саккад/сек от теста 1 к тесту 3 достоверно увеличивается. Результаты, полученные при воспроизведении последовательностей элементов после решения всех тестов, показывают аналогичную картину с той лишь разницей, что здесь среднее число саккад и саккад/сек меньше, чем таковые при решении прогностической задачи. В обоих случаях также по мере усложнения тестов происходит достоверное увеличение общего количества ошибок при прогнозировании и воспроизведении – 1,7±0,3, 4,0±1,1 и 7,8±1,4 соответственно в тестах 1, 2. Используемая нами методика «Прогнозис 2.5» позволяет определять когнитивные нарушения уже на ранних стадиях БП, которые не всегда обнаруживаются другими методами. Однако если увеличение числа ошибок при усложнении тестов является естественным и ожидаемым фактом, то увеличение числа саккад не является таковым. Скорее всего, эти два факта не связаны друг с другом причинно-следственными связями.

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЕНСОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С СДВГ

С.А. Полевая[1] Л.В. Савчук[2], А.И. Федотчев[3]; К.К. Селиверстова[2], К.Н. Громов[2]
[1]Приволжский исследовательский медицинский университет; [2]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; [3]Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) привлекает к себе значительный интерес в связи с высокой распространенностью (5% детского населения, 3–6% популяции взрослых) и социальной значимостью проблемы. Диагностика СДВГ основывается на клинических критериях с низкой чувствительностью и надежностью. Актуально развитие методов для

объективизации диагностики и повышения эффективности коррекции на основе знаний о физиологических механизмах нарушений. Цель нашего исследования – определить особенности вегетативного обеспечения сенсомоторной активности (СМА) при СДВГ. В исследовании приняли участие 33 ребенка в возрасте от 5 до 11 лет: 11 – группа «СДВГ»; 22 – группа «Контроль». Для мониторинга режимов вегетативной регуляции и стрессовых нагрузок при выполнении комплекса тестов на простую и сложную сенсомоторную активность (web-платформа Apway, platform.apway.ru, ПИМУ) использовалась технология событийно-связанной телеметрии (cogni-nn.ru, ННГУ им. Н.И. Лобачевского). Оценивалась связь между показателями СМА (время сенсомоторной реакции (СМР), продолжительность моторной реакции (МР), количество ошибок разного типа) и спектральными показателями вариабельности ритма сердца в контексте СМА. Выявлены специфические особенности СМА у детей с СДВГ, проявляющиеся в увеличении СМР, при этом продолжительность моторной реакции соответствует возрастной норме, что может свидетельствовать об искажения в когнитивном модуле функциональной системы. Для вегетативного обеспечения СМА детей с СДВГ характерна редукция центрального контура регуляции, значительное снижение мощности низкочастотных и высокочастотных компонентов спектра ВРС, повышение индекса симпато-вагусного баланса, сокращение количества значимых корреляций между показателями СМА и ВРС. Однако у СДВГ достоверно сильнее связь между продолжительностью моторной реакции в тесте на простую сенсомоторную активность с мощностью низкочастотных компонентов в спектре событийно-связанной ВРС. Полученные данные свидетельствуют, что параметры вегетативного обеспечения сенсомоторной активности можно рассматривать как высокоспецифичные и надежные объективные маркеры СДВГ. *Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, гранты №18-013-01225_а, 18-413-520006_р_а, 19-013-00095_а.*

АНАЛИЗ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ С ПОМОЩЬЮ МОДИФИЦИРОВАННОГО ВОСЬМИЦВЕТОВОГО ТЕСТА ЛЮШЕРА

Ю.П. Игнатова, И.И. Макарова, А.В. Аксёнова, К.А. Страхов, П.И. Булдакова
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

Восприятие цвета, по мнению Л.Н. Собчик (2009), опосредовано субъективным опытом индивида и реакцией диэнцефальной области, ведущей в работе автономной нервной системы. Для изучения психоэмоциональных особенностей в зависимости от преобладания тонуса симпатического и парасимпатического отделов был использован модифицированный тест Люшера. В обследовании приняли участие 49 студенток Тверского ГМУ в фолликулярную фазу менструального цикла. Респонденты были разделены по вегетативному балансу (ВБ) на две группы в зависимости от их вегетативно-эмоционального состояния. В группе девушек с трофотропной активностью (ТА) среднее значение показателя суммарного отклонения (СО) значимо меньше в сравнении с теми, у которых преобладает эрготропная активность (ЭА) (13,11±0,83 и 23,77±0,85 соответственно). Чем меньше СО, тем состояние человека ближе к эталону нервно-психического благополучия, что свидетельствует об активности, энергичности, уверенности в себе и позитивной установке к деятельности. Среднее значение вегетативного коэффициента (ВК), характеризующего энергетический баланс организма, у девушек с ТА свидетельствует об оптимальной мобилизации физических и психических ресурсов (1,15±0,08). Нагрузки соответствуют их возможностям. В группе с ЭА ВК отражает установку на оптимизацию расходования сил, умеренную потребность в восстановлении и отдыхе. Энергетический потенциал вполне достаточен для успешной деятельности (0,42±0,03). Корреляционный анализ Спирмена выявил значимую прямую связь ВБ и показателя работоспособности (r=0,85). Работоспособность повышается с увеличением эрготропных влияний. Цветовые предпочтения показывают значимые отличия между средними значениями показателя стресса (ПС) в обследуемых группах. У девушек с преобладанием ТА наблюдается тенденция к стрессу, в то время как в группе с доминированием ЭА величина ПС соответствует его проявлению. Для обследуемых обеих групп характерна сбалансированность личностных свойств. У девушек с ЭА отмечается заинтересованность окружением, тогда как при ТА – выражена тенденция к сосредоточенности на собственных проблемах. Таким образом, методика цветовых выборов помогает определить психическое состояние и личностные особенности обследуемых.

ФАКТОР ГОЛОСА ПРИ ВОСПРИЯТИИ КОНКУРИРУЮЩИХ РЕЧЕВЫХ СИГНАЛОВ ШКОЛЬНИКАМИ С РАЗЛИЧНЫМ ТОНУСОМ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

В.О. Еркудов[1], Е.А. Огородникова[2], А.П. Пуговкин[1], И.В. Сергеев[2]
[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ; [2]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Исследование направленно на выявление связи восприятия одного из базовых параметров речи – голоса, участвующего в идентификации и передаче психоэмоционального состояния диктора и интонации в условиях преобладания тонуса симпатической или парасимпатической системы у слушателей. Задача представляется актуальной в свете важности проблемы слухового анализа сложной акустической сцены с выделением целевого диктора и распознаванием его речи в условиях образовательной среды. С точки зрения усвоения учебной информации ее значимость многократно возрастает в контексте все большей визуализации процессов обучения и коммуникации с помощью цифровых технологий. Целью данной работы является оценка взаимосвязи преобладания тонуса симпатической или парасимпатической нервной системы, определяемого по параметрам вариабельности сердечного ритма (ВСР) и слухового восприятия речи в условиях сложной сцены. Обследовано 44 подростка обоего пола от 13 до 16 лет. Испытуемым были зарегистрированы основные показатели ВСР и оценивались характеристики слухового восприятия речи посредством выделения и распознавания целевых слов, произнесённых сначала женским, а затем мужским голосом. При распознавании слов, произнесенных женским голосом, число правильных ответов у детей преобладанием тонуса симпатической системы составило 96%, парасимпатической – 87%. При распознавании слов, произнесенных мужским голосом, оно было одинаковым у детей с преобладанием и симпатической и парасимпатической нервной систем – по 88%. В работе обсуждаются возможные биологических и социальных факторы, обуславливающих полученный в работе результат. Кроме этого, показана эффективность использования комбинированного подхода с регистрацией показателей вегетативного реагирования и психофизического тестирования при распознавании в условиях сложной акустической сцены.

СВЯЗЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗРОСЛЫХ СО СПОСОБНОСТЬЮ К РАСПОЗНАВАНИЮ РЕЧИ ДЕТЕЙ С ТИПИЧНЫМ И АТИПИЧНЫМ РАЗВИТИЕМ

А.С. Николаев, О.В. Фролова, А.С. Григорьев, В.А. Городный, Е.Е. Ляксо
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучение возможности определения взрослыми возраста и пола детей при прослушивании их речевых сигналов. В исследовании приняли участие 60 детей в возрасте 4–16 лет: 20 детей с диагнозом расстройство аутистического спектра (РАС, F84 — МКБ-10), 20 детей с синдромом Дауна (СД; Q90) и 20 типично развивающихся (ТР) детей. Для оценки степени выраженности расстройства у детей с РАС использовали шкалу CARS. В работе использована методика, разработанная в Группе по изучению детской речи СПбГУ (Ляксо и др., 2012). Для перцептивного исследования созданы тестовые последовательности (аудиотесты), содержащие вокализации, слова и фразы детей, отобранные из записей спонтанной речи. Записи речи взяты из корпуса речи «AD_Child.Ru» (Lyakso et al., 2019). Образцы речи детей в тестах были разделены 5-секундными промежутками, тесты предъявлялись по одному разу. Тесты прослушивали взрослые носители русского языка (аудиторы). Аудиторы были разделены на группы в зависимости от опыта общения с детьми: без опыта, с бытовым опытом общения (наличие собственных детей, младших братьев, сестёр), специалисты (опыт работы не менее трёх лет). Часть тестов прослушивали психиатры и студенты, специализирующиеся в области психиатрии и педиатрии. Перед прослушиванием у аудиторов измеряли пороги слуха методом тональной аудиометрии, проверяли фонематический слух, проводили дихотическое тестирование. Перцептивный эксперимент показал, что взрослые на основе слухового восприятия определяют возраст детей с РАС ниже реального, детей с СД — ниже реального, ТР детей — в рамках возрастной нормы. При определении пола детей в тестах, содержащих речь ТР детей, взрослые указывали большее число мальчиков; в тестах, содержащих речь детей с РАС — большее число девочек; в тестах, содержащих речь детей с СД, значимые различия отсутствуют. Выявлена корреляция (Спирмен, $p<0,05$) между сформированностью фонематического слуха у взрослых и определением возраста у детей с РАС. Наличие у взрослого опыта общения с детьми влияет на определение возраста у ТР детей. Обсуждается вопрос о связи физиологических показателей аудиторов и их способности к распознаванию информации, содержащейся в речевых сигналах ТР детей и детей с атипичным развитием. *Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект №18-18-00063).*

ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕВОЖНОСТИ У СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ ВУЗА

Т.В. Цыганок, С.Л. Совершаева
Северный государственный медицинский университет МЗ РФ, Архангельск, Россия

Современный темп обучения в вузе предполагает необходимость переработки большого количества информации обучающимися, что создает предпосылки развития эмоционального дискомфорта. В связи с этим возрастает актуальность исследования психофизиологического статуса студентов. Целью данного исследования явилось определение уровня тревожности и настроения студентов медицинского университета 1–2 курсов. Для решения задач исследования использовали тест на оценку уровня тревожности (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин, 1983) и настроения (В.А. Доскин, Н.А. Лаврентьева, В.Б. Шарай, М.П. Мирошников, 1973). Было установлено, что по показателю личностной тревожности высокий уровень данного параметра имеет большая часть первокурсников, юношей и девушек, (54,55% и 64,23% соответственно); средний уровень –39,39% юношей и 33,94% девушек и только 6,06% юношей и 1,83% девушек – низкий. На втором курсе у юношей и девушек значительно снижается количество лиц с высоким уровнем личностной тревожности (до 40% и 54,93% соответственно). Одновременно в группе девушек наблюдается тенденция роста числа лиц со средним уровнем тревожности (до 42,25%), без существенной динамики у юношей (40%). Характерно, что растет число юношей с низкой степенью личностной тревожности до 20%. Соотношение студентов со средним уровнем личностной тревожности к высокотревожным увеличивается на втором курсе по сравнению с первым как среди юношей, так и среди девушек (с 0,72 до 1,0 и с 0,53 до 0,77 соответственно). По уровню ситуационной тревожности юноши и девушки в основном, как на первом, так и на втором курсе имеют средний уровень тревожности (63,64% и 66,66%; 54,13% и 57,75% соответственно). Количество лиц с высоким уровнем ситуационной тревожности преобладает среди девушек, но снижается на втором курсе по сравнению с первым, как среди юношей, так и среди девушек (18,18% и 6,67%; 35,86% и 30,98% соответственно). Настроение у девушек на втором курсе несколько улучшается и остается хорошим (4,9 и 5,2), у юношей хорошее настроение не изменяется (5,1 и 5,2). В целом у студентов выявлен высокий уровень личностной тревожности и средний уровень ситуативной тревожности с динамическим снижением высокотревожных обучающихся.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ АГРЕССИИ И ТРЕВОЖНОСТИ В ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К СТРЕССУ

С.Н. Арабзода, Ф.А. Шукуров, З.К. Давлатова
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

В профилактике конфликтов большую роль играет уровень агрессивности (Г.П. Ярмоленко, 2004) . Известно, что люди при высоком уровне агрессии наносят ущерб окружающих его объектам. Лица с агрессивным поведением дают бурные аффективные вспышки, как правило, не соответствующие той или иной психогенной причине. Высокий уровень агрессивности может быть причиной разных форм насилия, частота которых в современном мире не снижается [1]. В настоящее время выделяют деструктивную и конструктивную агрессию. (И.А. Фурманов, 1996). Мы полагаем, что деструктивность агрессии зависит не только от его уровня, но и от соответствующего ему степени тревожности. Целью исследования явилось изучение сравнительной характеристики различных уровней агрессии и степени тревожности. Нами было обследовано 200 студентов в возрасте от 18 до 23 лет. По результатам теста Тейлор мы оценивали общую тревожность, складывающуюся из трех компонентов: нервной, социальной и соматической. Для выявления уровней агрессии использовали тест Л.Г. Почебут. По суммарному баллу всех форм агрессии мы выделили пять уровней: низкий, умеренный, повышенный, высокий и очень высокий.

Анализ сравнительной характеристики уровней агрессии и степени тревожности показывает, что по мере повышения уровня агрессии увеличивается число обследованных с третьей и четвертой степенью тревожности. Следует отметить, что среди обследованных с первым и вторым уровнем агрессии нет четвертой степени тревожности, а среди лиц с III-V уровнем агрессии у каждого десятого (третий уровень агрессии) и у каждого шестого (пятый уровень агрессии) отмечается высокая степень тревожности. Отмечено, что низкий уровень агрессии отмечается лишь у 12% обследованных студентов; умеренный уровень агрессии – у 20%; повышенный уровень агрессии – у 46%; высокий уровень агрессии – у 16% и очень высокий уровень агрессии – у 6%. Мы полагаем, что особого внимания заслуживают студенты, у которых высокий и очень высокий уровень агрессии сопровождается с высокой тревожностью. Длительное сохранение высокого уровня самоагрессии с повышенной и высокой степенью тревожности может привести к депрессии, а высокого уровня физической агрессии с высокой тревожностью может привести к агрессивному поведению с бурными аффективными вспышками, что может быть причиной разных форм насилия.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПРИЯТИЯ ИНДИВИДУУМОМ ГРУППЫ И СПОСОБОВ ИХ РЕАГИРОВАНИЯ В КОНФЛИКТНОЙ СИТУАЦИИ

М.Н. Миркосимова, Ф.А. Шукуров, Н.Х.Меликова
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Целью исследования явилось изучить типы восприятия индивидуумом группы и способы реагирования студентов в конфликтной ситуации. Нами обследовано 273 студента. Для определения типов восприятия индивидуумом группы и способов реагирования студентов в конфликтной ситуации использовали тесты А.А. Реан с соавторами (2004). Предлагаемая методика позволяет выявить три типа восприятия индивидуумом группы (индивидуалистический, прагматический и коллективистический) и четыре способа реагирования в конфликтных ситуациях (сотрудничество, соперничество, компромисс и избегание). Анализ результатов распределения студентов по восприятию группы показывают, что у каждого второго студента (52,3%) преобладает прагматическое отношение к группе. Каждый второй студент оценивает группу с точки зрения полезности, отдавая предпочтение контактам лишь с наиболее компетентными источниками информации, способными оказать помощь. У каждого третьего (28,9%) – индивидуалистическое, когда индивид относится нейтрально к группе, уклоняясь от совместных форм деятельности, ограничивая контакт в общении Лишь у каждого пятого студента (18,8 %) отмечается коллективистическое отношение, когда индивид воспринимает группу как самостоятельную ценность, при этом наблюдается заинтересованность в успехах каждого члена группы и стремление внести свой вклад в жизнедеятельность группы. Распределение студентов по способу реагирования в конфликтной ситуации показывает, что в конфликтной ситуации большая часть обследованных (37,7 %) предпочитают приспосабливаться, не решая проблем. В этом случае или один из участников оказывается в выигрыше, а другой проигрывает или оба проигрывают. По 23,1% обследованных предпочитают сотрудничество и избегание в конфликтных ситуациях. Следует отметить, что при избегании конфликта ни одна из сторон не достигает успеха. В ситуации же сотрудничества обе стороны оказываются в выигрыше. Отмечено, что прагматические и индивидуалистические отношения студента к группе не способствуют сотрудничеству и соперничеству в конфликтных ситуациях, а ведут к попытке приспособиться к ним. Такие люди обычно не могут добиться высоких результатов и открыть что-то новое. С другой стороны известно, что на первых курсах в основном заучивают материал, и в этом случаи прагматизм и индивидуализм может быть рациональным и выгодным при достижении цели.

ТРЕВОЖНОСТЬ, ЭКСТРАВЕРСИЯ-ИНТРОВЕРСИЯ И НЕЙРОТИЗМ В ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИИ СТУДЕНТОВ К ДЕЙСТВИЮ СТРЕССА

З.Х. Истамова, Ф.Т. Халимова
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Студент периодически подвергается влиянию мощного эмоционального напряжения во время экзаменов, что накладывает отпечаток на весь психосоматический статус молодого человека (Агаджанян Н.А. с соавт., 2001; Ананьев Б.Г., 2002). Целью нашего исследования явилось установить критерии оценки адаптационных возможностей студента путем исследования психофизиологического статуса. С этой целью были обследованы студенты второго курса в процессе обучения и перед экзаменами. Всем обследованным определяли степень тревожности, выраженность экстраверсии-интроверсии и длительность индивидуальной минуты (ДИМ). Значения ДИМ колеблются в различных пределах, выражающихся в недооценке или переоценке интервала времени. Результаты исследования показывают, что перед экзаменом отмечается укорочение среднего значения ДИМ, что свидетельствует о нарастании эмоционального напряжения во время экзаменов. Следует отметить, что каждый третий студент испытывает высокую степень напряжения и, следовательно, может не вполне адекватно отреагировать на предъявляемые к нему требования: у 34,4% студентов индивидуальная минута истекает менее чем за 30 секунд. Подобное резкое укорочение ДИМ у более одной трети студентов свидетельствует об их значительной подверженности влиянию стресса. Сопоставляя данные тестов Айзенка и Тейлор, мы выяснили, что у студентов с нормальной тревожностью показатель экстраверсии является наиболее выраженным – 19 баллов, а у студентов с очень высокой тревожностью (более 30 баллов) этот показатель самый низкий и составляет 9,7 балла. Обращает на себя внимание динамика отношения Э/Н. Наиболее выражено это соотношение у студентов с нормальной тревожностью – 1,68 и наименьшее значение этого показателя обнаружено у студентов с очень высокой тревожностью – 0,68. Полученные нами результаты позволяют констатировать, что лица, у которых значение соотношение Э/Н большее 1 являются наиболее адаптируемыми к новым условиям жизни. При значениях Э/Н более 1 – тревожность нормальная, способствующая мобилизации функциональных систем, направленных на успешное достижение цели; от 1 до 0,85 – повышенная – высокая, увеличивающие риск невыполнения поставленной задачи при наличии всех необходимых предпосылок; менее 0,85 – очень высокая, резко ограничивающая возможности индивида сконцентрироваться на выполнении поставленной задачи.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСПЕВАЕМОСТИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СТУДЕНТОВ

Ф.Ф. Курбанов, А.А. Курбанова, Ф.Т. Халимова
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Целью исследования явилось изучение сравнительной характеристики психоэмоционального состояния и успеваемости студентов в процессе их обучения. Нами было обследовано 365 студентов в процессе их обучения. Психоэмоциональное состояние определяли по опроснику САН (самочувствия, активности и настроения): меньше 30 — низкий показатель; от 30 до 50 — средний показатель; больше 50 — высокий показатель. По успеваемости студентов выделили три группы: плохо, средне и хорошо успевающие студенты. Анализ САН у плохо успевающих студентов показывает, что незначительное количество обследованных отмечается с низким показателем самочувствия (4,7%), активности (3,5%) и настроения (4,7%). Наибольше количество обследованных со средним показателем самочувствия (46,5%) и наименьшее – со средним показателем настроения (36,4%). Наибольшее количество обследованных с высоким показателем настроения (59,3%), а наименьшее – с высоким показателем самочувствия (48,8%). У среднеуспевающих студентов практически отсутствуют обследованные с низким показателем самочувствия (1,7%), активности (1,1%) и настроения (1,1%). Наибольшее количество обследованных со средним показателем самочувствия (44,5%) и наименьшее – со средним показателем настроения (38,2%). Наибольшее количество обследованных с высоким показателем настроения (60,7%), а наименьшее – с высоким показателем самочувствия (53,8%). У хорошо успевающих студентов практически отсутствуют обследованные с низким показателем самочувствия (2,8%), активности (1,4%) и настроения (1,4%). Наибольше количество обследованных со средним показателем самочувствия (26,8%) и наименьшее – со средним показателем активности (23,9%). Видимо, психоэмоциональное состояние студентов влияет на их уровень успеваемости следующим образом: отличное настроение способствует повышению уровня успеваемости (у хорошо успевающих студентов показатель настроения – 73,2%), а уровень активности и самочувствия на процессы, получения знаний имеют небольшое значение (у плохо успевающих студентов самочувствие – 48,8%, активность – 53,5%).

Таким образом, анализ распространенности высоких показателей психоэмоционального (самочувствия, активности и настроения) состояния показывает, что наибольшее количество обследованных среди хорошо успевающих (57,8%) и наименьшее – среди плохо занимающихся (36%) студентов.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА В ЗУБЧАТОЙ ФАСЦИИ КРЫС НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО УМЕРЕННОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО СТРЕССА

В.А. Аниол, А.О. Манолова, М.Ю. Степаничев, Н.А. Лазарева, Н.В. Гуляева
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва, Россия

Хронический стресс – широко распространенное нарушение, приводящее к таким патологиям, как депрессия и посттравматическое расстройство. Одним из возможных механизмов долговременного действия стрессирующих факторов могут быть изменения постнатального нейрогенеза в области зубчатой фасции (ЗФ) гиппокампа, возникающие под действием стресса и приводящие к возникновению долговременных структурных перестроек в гиппокампе. В нашей работе мы исследовали влияние хронического умеренного непредсказуемого стресса (ХУНС) на нейрогенез в гиппокампе взрослых крыс. Для этого в середине процесса стрессирования (через четыре недели после начала стрессирования, за четыре недели до его окончания) животным внутрибрюшинно вводили маркер делящихся клеток бромдезоксиуридин (BrdU). Было обнаружено, что на фоне ХУНС не менялся процесс образования новых клеток в гиппокампе: число BrdU+ клеток, как и процентное соотношение BrdU+/NeuN+ и BrdU+/GFAP+ клеток не различались между контрольной группой и группой, перенесшей стресс. После окончания ХУНС интенсивность образования новых клеток (PCNA+) также не изменялась. Однако нейрональная дифференцировка клеток (даблкортин+) достоверно повышалась у стрессированных животных, причем исключительно в передней части ЗФ. Эти изменения в интенсивности нейрональной дифференцировки коррелировали с двигательной и исследовательской активностью животных, но не с показателями депрессивно-подобного поведения. Для выяснения возможных механизмов изменения нейрональной дифференцировки в ЗФ крс после ХУНС мы оценили состояние микроглиальной (Iba1+) и астроцитарной (GFAP+) популяций, однако никаких морфологических признаков активации глии обнаружено не было. Другим механизмом регуляции нейрогенеза под действием стресса могло быть усиление нитрергической системы. Действительно, мы обнаружили специфическое увеличение числа nNOS+ клеток в субгранулярном слое ЗФ гиппокампа стрессированных животных. В молекулярном и полиморфном слоях ЗФ число nNOS+ клеток не изменялось, что дало основание предполагать участие популяции nNOS+ клеток субгранулярного слоя в регуляции нейрональной дифференцировки клеток-предшественников в ЗФ крыс при ХУНС.

ОКСИД АЗОТА (II) КАК РЕГУЛЯТОР НЕЙРОГЕНЕЗА В ГИППОКАМПЕ ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ НОРМАЛЬНОМ СТАРЕНИИ И ВОЗРАСТНЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

М.Ю. Степаничев, В.А. Аниол, Н.А. Лазарева, М.В. Онуфриев, Ю.В. Моисеева, Н.В. Гуляева
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Нейрогенез – процесс образования нейронов в мозге взрослых млекопитающих, который продолжается в течение постнатального онтогенеза. В зрелом мозге нейрогенез сохраняется преимущественно в субгранулярной зоне гиппокампа (СГЗ) и субвентрикулярной зоне (СВЗ). Оксид азота (II) может выступать в качестве паракринного регулятора образования и/или созревания новых нейронов в СГЗ и СВЗ. В работе исследовали изменение нейрогенеза в мозге самцов крыс Вистар в возрасте 3, 18, 22–24 мес. Было показано, что с возрастом происходит снижение как пролиферативной активности, так и дифференцировки клеток-предшественников по нейрональному типу. Снижение уровня нейрогенеза в СГЗ было связано с более медленным прогрессом обучения в водном лабиринте. В то же время это не влияло на формирование долговременной памяти. Индукция нейродегенеративного процесса в гиппокампе введением фрагмента (25-35) амилоидного-β пептида 3–5-мес. самцам

крыс также приводила к снижению образования новых клеток в СГЗ и замедлению нейрональной дифференцировки образовавшихся клеток. У животных, инъецированных пептидом (25–35) наблюдались заметные нарушения формирования условных рефлексов и пространственной памяти. Интересно, что и в случае старения, и при дегенерации в гиппокампе происходило увеличение экспрессии и активности нейрональной NO-синтазы. Можно предположить, что увеличение продукции NO с возрастом или в условиях нейродегенеративной патологии является важнейшим механизмом регуляции пролиферации и дифференцировки новых клеток в гиппокампе, который во многом определяет регенеративный потенциал нервной ткани.

МЕХАНИЗМЫ СТРУКТУРНОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ ГИППОКАМПА ПРИ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗЕ

Е.В. Черниговская, Е.В. Наслузова, А.А. Куликов, Н.А. Дорофеева, М.В. Глазова
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Изучение структурной реорганизации гиппокампа при развитии аудиогенной рефлекторной эпилепсии, связанной с возникновением аберрантного нейрогенеза, а также анализ роли апоптоза является актуальной проблемой современной физиологии и медицины. Понимание функционального значения для эпилептогенеза механизмов нарушений в работе мозга, происходящих при эпилептогенезе, необходимо для того, чтобы результативно предотвращать или компенсировать причины структурной реорганизации гиппокампа. Объектом данного исследования выбраны крысы линии Крушинского–Молодкиной (КМ), выведенные путем селекции крыс линии Вистар и демонстрирующие аудиогенную рефлекторную эпилепсию. Судорожная готовность у крыс линии КМ формируется в ходе постнатального онтогенеза, что позволяет выявить генетические аномалии, связанные с развитием эпилепсии. На ранней стадии формирования судорожной готовности (P15), число пролиферирующих нейронов у крыс линии КМ было достоверно выше, чем у крыс линии Вистар этого возраста при меньшем общем количестве клеток и не отличающемся уровне апоптоза. Повышенная пролиферация и усиление апоптоза показано и на 30 день жизни крыс линии КМ, что указывает на задержку в формировании гиппокампа. При этом на P30, в хилусе и в CA3 поле гиппокампа крыс линии КМ выявлено больше новообразованных глутаматергических нейронов. К концу второго месяца жизни число клеток, уровни пролиферации и апоптоза у крыс линий КМ и Вистар уже не отличаются. Однако у взрослых крыс линий КМ выявлено усиление миграции новообразованных глутаматергических нейронов в хилус и CA3 поле гиппокампа. Таким образом, у крыс линии КМ, с наследственной аудиогенной эпилепсией, показаны нарушения в структуре гиппокампа, обусловленные нарушениями в сроках созревания гиппокампа, в частности в направленности дифференцировки и миграции новообразованных клеток.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ 19-015-00070 и Гос. задания по теме № АААА-А18-118012290371-3.

ВЛИЯНИЕ ВНУТРИСЕПТАЛЬНО ВВОДИМОГО ИММУНОТОКСИНА 192 IgG-САПОРИНА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫЗВАННЫХ ОТВЕТОВ ПОЛЯ CA1 ГИППОКАМПА В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ МЕДИАЛЬНОГО СЕПТУМА

Ю.В. Добрякова, А.П. Большаков, А.М. Раводина, Ю.С. Спивак, М.И. Зайченко, М.Ю. Степаничев, Н.В. Гуляева, В.А. Маркевич
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Изменения в работе холинергической системы сопровождают развитие нейродегенеративных заболеваний и играют ключевую роль в нарушениях синаптической пластичности, обучения и памяти. В нашей работе дегенерация холинергических нейронов медиального септума была инициирована внутрисептальным введением иммунотоксина 192IgG-сапорина (далее сапорин), конъюгированного с антителом к рецептору p75. Показано, что интрасептальные инъекции сапорина вызывают снижение числа нейронов, экспрессирующих холинацетилтрансферазу (ХАТ), в области септума и диагональной полоски Брока. Морфологический анализ поврежденных клеток в септальной области показал, что введение иммунотоксина приводит к значительному снижению числа NeuN-положительных клеток в области септума как через 10 дней, так и через 1,5 месяца после введения иммунотоксина. Полученные результаты говорят о том, что действие сапорина на ХАТ-позитивные нейроны приводит не столько к потере экспрессии ХАТ, сколько к гибели холинергических нейронов септума. В серии электрофизиологических экспериментов исследовали, приведет ли дегенерация холинергических септальных нейронов, вызванная иммунотоксином 192IgG-сапорином к ослаблению эффектов, индуцированных электрической стимуляцией септальной области. Крысам были вживлены два стимулирующих и регистрирующий электроды в медиальный септум, вентральную гиппокампальную коммисуру (ВГК) и область CA1 гиппокампа, соответственно. Показано, что у животных с холинергической дисфункцией достоверно снижен уровень индукции и поддержания долговременной потенциации в области CA1 гиппокампа в ответ на тетанизирующую стимуляцию области медиального септума. Различия с контролем достигают 30–50% и сохраняются на протяжении всего периода регистрации. Полученные данные позволяют сделать вывод, что вызываемая холинергическая дисфункция оказывает негативное влияние на пластичность холинергических синапсов.

Работа поддержана грантом РНФ № 16-15-10403П.

СТРЕСС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ПРИВОДИТ К ИЗМЕНЕНИЮ ПРОЦЕССОВ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ И НЕЙРОГЕНЕЗА

А.О. Манолова, В.А. Аниол, Н.В. Гуляева
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Стресс в раннем постнатальном онтогенезе (ранний стресс) вызывает изменения эмоционального поведения во взрослом возрасте. Целью исследования было изучение влияния раннего стресса на процессы нейровоспаления и нейрогенеза. Липополисахарид (LPS, *E. coli*, 026:B6, Sigma) подкожно вводили крысятам на 3 и 5 постнатальные дни (ПД) в дозе 50 мкг/кг. На ПД6 и ПД7 они получали инъекции бромдезоксиуридина (БрдУ) в дозе 100 мкг/кг. В возрасте около ПД90 половина крыс подвергалась поведенческому стрессу (вынужденное плавание). Крысы, подвергнутые раннему стрессу, показали достоверно более депрессивное поведение. Через полчаса после теста крыс усыпляли хлоралгидратом и проводили кардиоперфузию 4% формальдегидом. Затем подсчитывали число микроглиальных клеток (маркер — изолектин B4), астроцитов (маркер — глиальный

фибриллярный кислый белок) и BrdU-позитивных (BrdU+) клеток в зубчатой извилине гиппокампа на 50 мкм фронтальных срезах мозга. Статистический анализ с применением двухфакторного дисперсионного анализа выявил индуцированное ранним стрессом увеличение числа микроглиальных клеток во взрослом возрасте. После поведенческого стресса число микроглиальных клеток оказалось равным таковому в контрольной группе. Ранний стресс не приводил к изменению числа астроцитов в хилусе зубчатой фасции гиппокампа. Независимо от наличия поведенческого стресса наблюдалось увеличение количества BrdU+ клеток в субгранулярной зоне, но не в зернистом клеточном слое (GCL). При этом в группе крыс, подвергнутых раннему стрессу, была обнаружена положительная корреляция между числом BrdU+ клеток в GCL и числом микроглиальных клеток. Около 30% BrdU+ клеток были колокализованы с GFAP-положительными клетками (астроцитами). Ранний стресс приводил к увеличению BrdU+ клеток, при этом пропорция колокализованных с GFAP+клетками сохранялась. Таким образом, мы показали, что вызванные ранним стрессом изменения эмоционального поведения во взрослом возрасте сопровождаются увеличением числа микроглиальных и числа пролиферирующих клеток в зубчатой фасции гиппокампа. *Поддержано грантом РНФ № 19-75-00063.*

ИЗМЕНЕНИЯ В СОСТОЯНИИ КЛЕТОК ГИППОКАМПА ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА С ПОМОЩЬЮ 192IgG-САПОРИНА

А.П. Большаков, Ю.В. Добрякова, М.И. Зайченко, А.О. Манолова, Н.В. Гуляева, М.Н. Волобуева, Ю.С. Спивак, М.Ю. Степаничев, В.А. Маркевич
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Ряд нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, деменция при болезни Паркинсона, деменция с тельцами Леви сопровождается потерей холинергических нейронов в базальных ядрах, включая базальное ядро Мейнерта, медиальное септальное ядро и диагональная полоска Брока. В нашей работе мы использовали иммунотоксин 192IgG-сапорин для индукции гибели холинергических нейронов в медиальном септальном ядре и диагональной полоске Брока, после чего анализировали последствия дегенерации холинергических волокон в гиппокампе. Анализ проводился на уровне поведения, а также в гиппокампе на клеточном и молекулярном уровне. Мы обнаружили, что гибель холинергических нейронов приводит к умеренному снижению показателей в водном лабиринте Морриса, а также тесте сужающаяся дорожка. Эти изменения поведения сопровождались увеличением числа микроглиальных клеток в дорсальном гиппокампе, а также гибелью нейронов в зоне CA3. Нами была обнаружена значимая корреляция между гибелью холинергических нейронов в септальной области и развитием глиоза и гибелью пирамидных нейронов в зоне CA3. Фактор роста нервов NGF в настоящее время рассматривается как один из белков, чья оверэкспрессия может оказывать защитное влияние в условиях холинергической дегенерации. Для оценки защитного эффекта NGF мы проводили внутригиппокампальные инъекции лентивирусов, несущих кассету для оверэкспрессии фактора роста нервов NGF. Оверэкспрессия NGF не препятствовала гибели холинергических нейронов в септальной области после инъекции 192IgG-сапорина, но улучшала поведенческие показатели. Полученные данные говорят о том, что холинергическая иннервация гиппокампа является одним из факторов, определяющих выживаемость пирамидных нейронов в зоне CA3 гиппокампа, а также о том, что оверэкспрессия NGFв гиппокампе в условиях холинергического дефицита улучшает выполнение некоторых поведенческих задач. *Поддержано грантом РНФ 16-15-10403-П.*

ЭКСПРЕССИЯ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 И СВЯЗЫВАЮЩИХ ЕГО БЕЛКОВ ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ В ГИППОКАМПЕ МЫШЕЙ

М.Н. Волобуева, А.М. Швадченко, В.О.Иванова, Н.В. Баль
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва, Россия

Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2) является одним из белковых гормонов, по структуре подобных инсулину. Он может оказывать как дистантное действие через кровь, так и локальное, действуя на близлежащие клетки. Биологическая роль ИФР-2 изучается давно, поскольку он обладает мощным митогенным эффектом и играет важную роль в различных процессах организма. В последние годы особое внимание уделяется его роли в постнатальном развитии в нервной системе, в частности, в процессах «взрослого» нейрогенеза в зубчатой фасции гиппокампа и в процессах обучения. В нашем исследовании мы использовали модель контекстуального условно-рефлекторного замирания, в которой после обучения и напоминания анализировали экспрессию мРНК ИФР-2 и ИФР-связывающих белков. Нами были выбраны области CA1 и зубчатой фасции гиппокампа, поскольку зубчатая фасция известна своей ролью в нейрогенезе, в то время как нейроны поля CA1 являются основным источником проекций из гиппокампа в кору мозга. Эксперименты проводились на самцах мышей линии C57Black/6. Были выбраны три временные точки после обучения – через 1, 4 и 24 часа. Для каждой временной точки были сформированы три группы: пассивный контроль (мыши, которая не подвергалась обучению, и перед сбором образцов для исследования находилась в домашней клетке), активный контроль – мыши, которую сажали в обучающую клетку, но не подвергали электрокожной стимуляции) и экспериментальная группа – животные, которые подвергались электрокожной стимуляции. Уровень экспрессии мРНК анализировался с помощью количественной ПЦР. Мы анализировали экспрессию гена Igf2, а также генов ИФР-связывающих белков (Igfbp2-6) с помощью специфических праймеров, нормализованную на экспрессию трех референсных генов – Gapdh, Hprt и Osbp. Через 4 часа после обучения в зубчатой фасции было обнаружено снижение экспрессии мРНК ИФР-2 в экспериментальной группе по сравнению с пассивным контролем. Также нами было выявлено влияние только нового контекста на уровень экспрессии мРНК ИФР-2. Через 4 часа после посадки животного в новый контекст, но без электрокожной стимуляцией, наблюдалось недостоверное снижение экспрессии мРНК ИФР-2 в группе активного контроля по сравнению с пассивным контролем. Кроме того, мы обнаружили изменение уровня мРНК гена Igfbp6 через 4 часа после обучения в поле CA1 гиппокампа. Полученные данные свидетельствуют о том, что при обучении животного в новом контексте происходят изменения в экспрессии генов, связанных с ИФР-системой, причем такие изменения носят локальный характер. Так, мы обнаружили изменение в экспрессии гена Igf2 в зубчатой фасции, но не в поле CA1, через 4 часа после обучения, в то время как

экспрессия гена Igfbp6 изменилась в CA1 поле, но не в зубчатой фасции, на той же временной точке. Полученные данные являются важными для понимания молекулярных механизмов взаимодействия между нейронами и другими клетками нервной системы во время обучения. *Работа поддержана грантом Российского научного фонда, грант № 18-75-10112 (рук. Баль Н.В.).*

МИКРОБИОМ, МЕТАБОЛИЗМ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

И.П. Балмасова, В.Н. Царев, С.Д. Арутюнов, Э.А. Бабаев, Я.А. Ломакин, А.Г. Габибов
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Биопленка зубодесневой борозды (микробиом) здорового человека включает более 250 видов бактерий. По мере совершенствования биотехнологий число бактерий, идентифицированных в составе биопленки, возросло до 700, при этом около 50% из их числа относятся к некультивируемым видам, то есть не могут выявляться рутинными микробиологическими методами. Было уставлено, что развитию хронического пародонтита предшествуют значительные изменения микробиома тканей пародонта, в составе которого появляются пародонтопатогенные бактерии так называемого красного и оранжевого комплекса. С внедрением методов метагеномного анализа, позволяющие изучать наборы генов и метаболическую активность всех микроорганизмов, находящихся в образце среды, без необходимости изолирования и культивирования отдельных видов появилась возможность обозначить переход таксономического состава микробиоты зубодесневой борозды от нормы к состоянию, соответствующему патологическому изменению тканей пародонта в виде хронического пародонтита и далее к генерализованным формам этого заболевания, сочетающимся с соматической патологией на примере сахарного диабета типа 2. С этой целью методами метагеномного и мультиплексного анализа было обследовано 14 здоровых людей, 28 больных хроническим пародонтитом без сопутствующей патологии и 25 пациентов с ассоциацией хронического пародонтита с сахарным диабетом типа 2. Каждому из этих состояний сопутствовал особый таксономический и метаболический профиль микробиома и значительные изменения цитокинового статуса тканей пародонта. Таксономические сдвиги со стороны микробиома включали появление пародонтопатогенов вначале оранжевого, а затем красного комплексов. Сочетание хронического пародонтита с сахарным диабетом типа 2 сопровождалось достоверным снижением у микрофлоры метаболизма метана, пиримидина, сфинголипидов. Изменения цитокинового профиля касались роста доли провоспалительных цитокинов, коррелирующего с изменениями микробиома.

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНОВ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

И.В. Нестерова
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Интерфероны (ИФН) – это небольшие белки, принадлежащие к группе цитокинов. ИФН классифицируют, в основном, на Альфа, Бета, Гамма и Лямбда подтипы. Альфа и бета ИФНы называются типом I, а гамма ИФН – типом II и лямбда–типом III. ИФНы I типа имеют общий рецептор к ИФНα, в то время как тип II ИФ Н –отдельный рецептор – к ИФНγ, тип III также имеет 2 различных рецептора. ИФНы увеличивают способность незараженных клеток организма хозяина сопротивляться новой вирусной инфекции. Они могут обеспечить активацию иммунной системы во время вирусных инфекций. Во время вирусных инфекций ИФНы участвуют в различных иммунных взаимодействиях в качестве индукторов, регуляторов и эффекторов, как врожденного иммунитета, так и приобретенного иммунитета. ИФНы оказывают ингибирующее действие на рост опухоли. Они усиливают представление антигена Т-клеткам. Они также активируют макрофаги, В-клетки и изменяют Т-клетки и способствуют апоптозу. Системные нарушения ИФН – интерферонопатии. Разработана классификация интерферонопатий. Интерферонопатии I типа, связанные с гиперэкспрессией интерферона альфа – редкие врожденные генетические заболевания Менделя. Кроме того, они наблюдаются при некоторых аутоиммунных заболеваниях, при синдроме иммунной дисрегуляции. Описаны методы таргетной интерферон-корригирующей терапии при интерферонопатиях I типа, направленные на блокирование чрезмерной экспрессии IFNa. Наиболее распространенные интерферонопатии по типу дефицита IFN: врожденные или приобретенные дефицит IFNα/β и IFNγ у детей и взрослых, связанные с аномальными проявлениями вирусной и/или микобактериальной инфекции. Заместительная ИФН-терапия показана пациентам с врожденными дефектами IFNα. В случаях приобретенной недостаточности применяют дифференцированную интерферон-корригирующую терапию. Для заместительной, и интерферон-корригирующей терапии используется рекомбинантный человеческий IFNα2b в сочетании с антиоксидантами, который продемонстрировал безопасную и хорошую клиническую эффективность и не имел побочных эффектов.

ДНК АПТАМЕРЫ В МЕДИЦИНЕ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Д.М. Никулина[1,2], Р.И. Сепиашвили[1], В.А. Спиридонова[3]
[1]Медицинский институт РУДН, Москва; [2]Астраханский медицинский университет МЗ РФ, Астрахань; [3]НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Олигонуклеотиды с практическим целевым назначением, несмотря на полувековую историю изучения, до настоящего времени в медицине представлены значительно меньше их потенциальных возможностей. Первым направлением была разработка препаратов по ингибированию размножения бактерий и вирусов, затем целью стали клетки высших организмов, включая опухолевые. Следующие важные звенья – выявление свойств РНК ВИЧ и аденовирусов связываться с белками человека и разработка технологии получения синтетических олигонуклеотидов – аптамеров. Взаимодействие аптамеров (aptus – соответствующий) с молекулами-мишенями подобно формированию комплекса антиген-антитело позволило считать их аналогами моноклональных антител. Можно полагать, что ведущая роль в выборе мишеней для конструирования аптамеров со свойствами диагностических или терапевтических таргетных препаратов принадлежит представителям медицины и иммунологам в частности. Широкое использование иммунохимических методов анализа, а также применение моноклональных антител в качестве

лечебных препаратов позволяет прогнозировать широчайший диапазон фундаментальных и практических исследований аптамеров как синтетических антител, имеющих технологические и биологические преимущества. Наряду с этим существует ряд проблем использования аптамеров в живом организме. Наш опыт подтверждает приоритетность экспериментальных исследований *in vivo* для определения биологических свойств аптамеров. Нами проведено сравнительное изучение биологической активности нескольких вариантов ДНК аптамеров ингибиторов тромбина. Экспериментальное исследование на лабораторных животных показало, что функционально наиболее активным оказался 31-цепочечный аптамер (31RE ингибитор тромбина). Затем был разработан комплекс ДНК аптамера с протамином, пролонгирующим время его действие в организме. Вторым этапом было изучение распределения ДНК аптамеров в органах и системах и возможного взаимодействия с белковыми молекулами клеток и биологических жидкостей. Позитивным результатом является отсутствие образования комплексов между аптамером 31RE и белками сыворотки крови. Частичное и вероятно обратимое межмолекулярное взаимодействие с альбумином ДНК аптамер-протамина в период нахождения в кровеносном русле не сказывается на функциональной активности препарата нового поколения.

ВАКЦИНАЦИЯ И ПРОБЛЕМА КОИНФИЦИРОВАНИЯ

Е.С. Малова, И.П. Балмасова, Е.П. Ефратова, Р.И. Сепиашвили
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Проблема коинфицирования в современном мире признается одной из наиболее актуальных, поскольку к настоящему времени известно, что этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты. Судя по публикациям последнего десятилетия, организм человека коинфицируют 309 различных видов патогенов, среди которых 67,9% формируют коинфекции среди особого контингента больных, 25,6% отмечены только в отдельных случаях, а 7,7% (18 видов) являются коинфицирующими агентами для человеческой популяции в целом. Среди коинфицирующих патогенов представлены все таксономические группы – вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. Однако более чем в половине случаев коинфицирующими агентами служат бактерии, около трети коинфекций связаны с вирусами, при этом наиболее частой ассоциацией патогенов служит сочетание вирусных возбудителей – ВИЧ и вируса гепатита С. На примере коинфекции ВИЧ и ВГС нами было показано, что коинфицирование вирусами, вызывающими хронические инфекции с поражением иммунной системы, приводит не только к значительным сдвигам в механизмах развития иммунного ответа, но и проявляет зависимость от порядка поступления возбудителей в организм человека. При этом иммунная реакция, обеспечивающая протективный иммунитет, выражена в гораздо большей степени на первый патоген, чем на вирус, поступающий позднее. Есть еще один важный аспект, связанный с вакцинацией, поскольку введение вакцинных препаратов лицам, страдающим хронической инфекцией, включает механизмы, сопряженные с коинфицированием. В частности, было обращено внимание на тот факт, что хроническая ВГС-инфекция влияет на эффективность вакцинации против вируса гриппа. Были установлены и другие факты. Например, гельминтозная инвазия модулировала ответ на холерную вакцину, вакцину БЦЖ, вакцинацию против столбняка. Возможно, что именно это обстоятельство привело в последние десятилетия к резкому снижению эффективности вакцинации в развивающихся и промышленно развитых странах, свидетельствующее о том, что понимание последствий хронических инфекций с позиций концепции коинфицирования может улучшить последствия применения вакцин.

РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПРОТЕАЗАМИ, КАК РЕГУЛЯТОРЫ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ИММУННЫХ КЛЕТОК

Л.Р. Горбачева[1,2], И.И. Бабкина[1,2], И.А. Голяко[1]
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

В развитие и разрешение процессов воспаления активно вовлекаются протеазы системы свертывания крови, в частности, тромбин и активированный протеин С (АПС). Эти протеазы гемостаза регулируют внутриклеточные каскады через специфический класс рецепторов, активируемых протеазами – ПАР. Показано, что тромбин и АПС, взаимодействуя с одним и тем же рецептором – ПАР1, оказывают разнонаправленное действие при эксайтотоксичности и воспалении. Экспрессия данного класса рецепторов показана на тучных клетках и макрофагах – иммунных клетках, играющих важную роль в воспалительных реакциях. Каково значение ПАР для провоспалительной активности этих клеток в настоящее время ещё не совсем ясно. Поэтому целью исследования было изучить особенности ПАР1-зависимой регуляции клеток иммунной системы при действии разных провоспалительных факторов. Эксперименты проводили на тучных клетках и макрофагах, выделенных из перитониальной полости белых крыс, а также на линии клеток RBL2H3. Провоспалительную активацию клеток осуществляли эндотоксином (липополисахаридом), кальциевым ионофором A23187, фарболовым эфиром (ФЭ) и тромбином в высоких концентрациях, как в нормальных условиях, так и при стрептозотоцин-вызванным диабетом (СД) и тиогликолат-вызванном воспалении. Показано, что предобработка клеток агонистами ПАР1 - активированным протеином С и пептидом 9 снижала как секрецию, вызванную последующим действием провоспалительного фактора, так и индуцированную перестройку цитоскелета клеток. Повышенный уровень глюкозы и в меньшей СД снижают пролиферацию и продукцию NO макрофагами (МФ). ФЭ отменял провоспалительное действие тромбина на МФ, что может свидетельствовать о вовлечении ПКС в эффекты протеазы. Влияние тромбина на уровень нитритов демонстрирует выраженный дозозависимый характер, что не выявлено при измерении пролиферации. Провоспалительная активация МФ потенцируется гипергликемией, одним из основных патологических факторов сахарного диабета. Значимых различий между зависимыми от высокой глюкозы ответами МФ, полученных от животных без диабета, и МФ, полученных от животных с СД не выявлены. Итак, полученные результаты указывают на ведущую роль повышенного уровня глюкозы в ПАР1-регуляции активации иммунных клеток, которая сопоставима с эффектом СД. *Исследование поддержано РФФИ № 19-015-00529.*

ПОВРЕЖДЕНИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ. ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Б.Г. Юшков
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН Екатеринбург, Россия

Повреждение играет заметную роль в жизнедеятельности здорового организма и вполне может рассматриваться как форма взаимодействия организма и среды. При этом в организме существует совершенная система обеспечения клеточного гомеостаза, включающая пулы стволовых, пролиферирующих, дифференцирующихся клеток, комплекс механизмов выбраковки и уничтожения дефективных клеток. А это значит, что для возникновения патологического процесса недостаточно повреждения только специфических клеток органа (даже очень значительного), поскольку их дефицит может быть восполнен при условии сохранения клеток-предшественниц без заметного нарушения функции органа. Нарушения должны возникать не только на уровне клетки, но и на уровне структуры более крупной, но меньшей, чем орган. Взяв за основу идею А.М. Чернуха о функциональном элементе и дополнив ее собственными данными, мы попытались с этих позиций проанализировать явления, наблюдающиеся при повреждении ткани и ее регенерации. Как и любой процесс, восстановление функционального элемента имеет определенную последовательность и фазность в своем развитии, а полноценность восстановления обеспечивается взаимодействием всех его элементов. Регенерация – процесс регулируемый. В этой регуляции особое место занимают клетки иммунной системы: макрофаги, лимфоциты, тучные клетки. Важное место занимает система гемостаза – прежде всего тромбоциты, эндотелий, фибринолитическая система. Особое место занимают апоптоз и активное разрушение, обеспечивающие выбраковку вновь образуемых неполноценных клеток. Существенны для восстановления как сохранение ростковых зон, так и миграция стволовых клеток из костного мозга в поврежденный орган. Можно предполагать, что различия в строении функциональных элементов органов и тканей влияют на скорость и качество физиологической и репаративной регенерации.

ЦИТОКИНСЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ M1- И M2-МАКРОФАГОВ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ С КОМПОЗИТНЫМИ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫМИ ПОКРЫТИЯМИ С ПОЛИМЕРНЫМ НАПОЛНИТЕЛЕМ

Е.Г. Чурина[1,2], А.А. Ракина [2,3], С.И. Твердохлебов[3], О.И.Уразова[1]
[1]Сибирский государственный медицинский университет; [2]Национальный исследовательский Томский государственный университет; [3]Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

Основной клинической проблемой при применении имплантируемых материалов является воспаление как эффекторный механизм врожденного иммунитета, ключевые клетки которого – резидентные макрофаги. Активация макрофагов и осуществляемые ими в дальнейшем иммунологические функции определяются локальным цитокиновым микроокружением и происходят в двух основных направлениях: по классическому пути активации (M1), по альтернативному пути активации (M2). Нанесение гибридных кальций-фосфатных покрытий – метод модификации поверхности титановых имплантатов. Такие покрытия имитируют структуру живой кости за счет своих морфологических свойств и химического состава. Имплантаты с этими покрытиями обладают толерогенными свойствами. Цель работы: оценить цитокинсекреторную активность M1- и M2- макрофагов *in vitro* при совместном культивировании с композитными кальций-фосфатными покрытиями с полимерным наполнителем. Одним из способов нанесения толерогенных покрытий является микродуговое оксидирование (МДО). Отличительная особенность МДО – возможность быстрого нанесения покрытия высокой пористости с большой толщиной. Нами предложен метод нанесения МДО-покрытий в присутсвии растворов водорастворимых биодеградируемых полимеров: хитозана, гиалуроновой кистоты и поливинилпирролидона. Для оценки иммунного ответа на разрабатываемые материалы, было исследовано влияние гибридных кальций-фосфатных покрытий, полученных методом МДО, на жизнеспособность человеческих макрофагов, а также на их цитокинсекреторную функцию. Исследовали секрецию провоспалительных цитокинов TNFα, IL-1β, IL-6 в культуре M1-макрофагов, культивированных совместно с образцами гибридных покрытий и противовоспалительного цитокина IL-10 в культуре M2-макрофагов методом иммуноферментного анализа. Использовали кровь трех здоровых доноров. Показано, что введение полимеров не снижает жизнеспособность макрофагов, то есть не оказывает цитотоксического эффекта. С точки зрения цитокинового профиля, нами зафиксировано отсутсвие накопления после шести дней культивирования как провоспалительного медиатора TNFα, так и противовоспалительного – IL10. Полученные данные указывают на отсуствие тенденции к развитию как острого воспаления, основными эффекторами которого являются M1-макрофаги, так и хронического воспалительного процесса, обусловленного M2-макрофагами. По двум другим исследованным провоспалительным цитокинам IL-1β и IL-6 динамика изменения их секреции макрофагами была сопоставима со здоровыми донорами. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности разработанных покрытий для регенеративной медицины и имплантологии. Среди всех рассмотренных экспериментальных групп, на данном этапе исследований, наиболее предпочтительным с точки зрения биологической совместимости является покрытие с поливинилпирролидоном в составе.

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

О.И. Уразова, Е.Г. Чурина, Р.Р. Хасанова, Т.Е. Кононова, А.В. Ситникова, М.В. Винс
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Туберкулез (ТБ) – заболевание, развивающееся в результате инфекционного заражения при потенцирующем влиянии предрасполагающих (организменных) и способствующих (средовых) факторов. К числу внутренних факторов предрасположения к ТБ и патологическому течению иммунного ответа относится полиморфизм генов молекул (цитокинов, рецепторов и др.), оказывающих регуляторное влияние на процессы деления, созревания и функциональных взаимодействий лейкоцитов. Цель работы – оценить связь аллельного полиморфизма генов *IL2, INFG, TGFB, IL12B, IL18, IL27* с развитием ТБ и дисбалансом *in vitro* секреции их белковых продуктов Т-лимфоцитами (IL-2, IFNγ, TGFβ) и дендритными клетками (IL-12p70, IL-18, IL-27). Обследованы 220 мужчин и 114 женщин с инфильтративным ТБ (ИТБ) и диссеминированным ТБ (ДТБ) в возрасте 43,10±10,46 лет. Материал: ДНК, экстрагированная из цельной крови, и супернатанты суспензионной культуры мононуклеарных лейкоцитов и дендритных клеток, трансформированных из моноцитов крови *in vitro*. Методы: ПЦР (для определения

полиморфизма генов) и иммуноферментный анализ (для измерения концентрации цитокинов). Установлено, что у больных ТБ дефицит секреции IL-2, IL-18, IL-27 ассоциирован с полиморфизмами их генов, предрасполагающими к развитию болезни, а именно с носительством полиморфизмов генов *IL2* (генотип G/G полиморфизма -330T/G при ИТБ и ДТБ), *IL18* (генотип A/C полиморфизма 105A/C при ДТБ), *IL27* (генотипы C/C полиморфизма 4730T/C и G/G полиморфизма -964A/G при ИТБ, генотип T/T полиморфизма 2905T/G при ИТБ и ДТБ). Уровень секреции IL-12p70 у носителей генотипов A/a и a/a (A – инсерция есть, a – инсерции нет) полиморфизма IL12B/insertion при ИТБ был ниже, а при ДТБ – выше, чем у здоровых доноров, что свидетельствует о тесной связи секреции цитокина с клинической формой заболевания. Показано, что гиперсекреция INFγ при ТБ не связана с полиморфизмом +874A/T гена *IFNG*, в то время как гиперсекреция иммуносупрессорного TGFβ оказалась ассоциированной с генотипом T/T полиморфизма -509C/T гена *TGFB*. При этом оба полиморфизма (генотипы A/A+874A/T гена *IFNG*и T/T -509C/T гена *TGFB*) предрасполагали к развитию как ИТБ, так и ДТБ. Таким образом, полиморфизм генов, ассоциированный с дисбалансом секреции цитокинов Т-лимфоцитами и дендритными клетками, предрасполагает к развитию ТБ.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ИММУНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

О.В. Ищенко, Д.К. Новиков, Т.Г. Юпатова, И.В. Семенова, И.Н. Щурок
Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Всемирная организация здравоохранения включила ХОБЛ в группу заболеваний, имеющих приоритетное значение для общественного здравоохранения, для которых фармацевтическое лечение является неадекватным. Разработка лечения ХОБЛ является актуальным направлением для европейских фармацевтических и биотехнологических производств, а также политики здравоохранения, связанной с исследованиями и инновациями. Целью данного исследования было провести обзор различных направлений современной иммунофармакологии в лечении ХОБЛ и сопоставить с результатами собственных исследований. Обзор литературы проведён в системах PubMed, Cochrane, Medline, Google Scholar, library, по следующим ключевым словам: иммунофармакология, иммунотерапия, антивоспалительная терапия, моноклональные антитела, таргетная терапия, малые молекулы при ХОБЛ. Международный союз базовой и клинической фармакологии (IUPHAR) и Британское фармакологическое общество (BPS) относит ХОБЛ к иммунным заболеваниям. В базе данных GtoPdb включено 42 иммунных лиганда (immunorelevant ligands), ассоциированных с ХОБЛ. Основные направления связаны с антивоспалительным механизмом: ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MAP) p38; хемокиновых рецепторов CXCR2, CXCR1, CCR2; блокаторы MMP-9 и MMP-12; антагониста рецептора лейкотриена B4 (BLT1), прямые или опосредованные ингибиторы PI3K; ингибиторы pan-JAK; блокаторы нейтрофильной эластазы и др. Опубликованы противоречивые результаты исследований, посвященных эффективности моноклональных антител против IL-1β, IL-5, IL-8, IL-13, TNFα. Эксперты GOLD публикуют ссылки на иммуномодуляторы бактериального происхождения – бактериальные лизаты и рекомендуют анти-пневмококковую вакцинацию. Опубликованы работы по клиническому применению препаратов тимуса, пептидов, аминокислот, мезенхимальных стволовых клеток и др. Анализ результатов современных исследований раскрывает клеточную и молекулярную сложность в разработках иммунотерапии ХОБЛ. Часть многообещающих таргетных лекарственных средств не смогли завершить клинические испытания в связи с развитием побочных эффектов или клинической неэффективности. Несмотря на это, применение иммуномодулирующей терапии при ХОБЛ значительно расширяют терапевтические возможности.

ЦИТОКИНЫ – ПРЕДИКТОРЫ РАННЕГО ОТТОРЖЕНИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ

Т.В. Федоренко[1,2], Н.В. Колесникова[1]
[1]Кубанский государственный медицинский университет; [2]НИИ Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

С целью выявления возможных предикторов острого отторжения аллогенной почки у реципиентов исследовали плазменное содержание различных групп цитокинов (интерлейкины, факторы роста, хемокины, интерфероны и факторы некроза опухоли) у пациентов с хронической болезнью почек за 6 часов до трансплантации почки методом мультиплексного анализа с использованием панели Simplex ProcartaPlex (eBioscience, США). В зависимости от характера течения посттрансплантационного периода (180 дней) и факта обнаружения HLA-антител, пациенты были распределены на 3 клинические группы: 1 группа – 43 пациента без HLA-антител и без острого отторжения; 2 группа – 7 пациентов с HLA-антителами, но без клинических проявлений отторжения; 3 группа – 8 пациентов с острым отторжением, подтвержденным иммуногистохимическим методом. Контрольную группу (4 группа) составили 20 здоровых доноров крови обоего пола. Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием статистической программы «GraphPad Prism 6.0». Полученные данные свидетельствуют о том, что предикторами острого отторжения трансплантата можно считать: повышенный уровень IL-17A в диапазоне от 1,05–3,78 пг/мл выше (p=0,003); снижение BDNF в диапазоне от 0–16,12 пг/мл (p=0,0002); повышение IL-33 в диапазоне от 0,580–2,43 пг/мл (p≤0,0001); повышенный уровень CCL2 в пределах 253,21–320,34 пг/мл (p≤0,0001); сниженный уровень CCL11 в диапазоне 88,84–113,63 пг/мл (p=0,0001). Предикторами выживания аллотрансплантата почки, по нашим данным являются: благополучного отсутствие IL-27 или его концентрация, не превышающая значения 0-40,94 пг/мл (p=0,001); крайне низкое содержание LIF в концентрации от 0–0,98 пг/мл (p=0,0003). Достоверными предикторами вероятности появления HLA-антител можно считать: концентрацию IL-1β в пределах от 1,83–5,03 пг/мл и выше (p=0,002); концентрацию IL-6 в пределах 12,55-46,16 пг/мл (p=0,004); повышение концентрации IL-18 в диапазоне от 186,13–650,83пг/мл (p≤0,0001); концентрация CXCL1 в пределах 10,0–45,37 пг/мл (p=0,0002); концентрация CXCL8 в пределах 1,52-6,57 пг/мл (p=0,007); концентрация CXCL10 в пределах 179,53–276,69 пг/мл (p=0,005); уровень содержания CCL5 от 760,91–1084,98 пг/мл и выше (p=0,003); уровень PDGF-BB в пределах от 660,88-1303,51 пг/мл (p=0,002).

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ СИСТЕМ АССОЦИИРОВАНЫ С ОСОБЕННОСТЯМИ ПОВЕДЕНИЯ

Н.Д. Гончарова
НИИ медицинской приматологии, Сочи, Россия

Изучение механизмов, лежащих в основе повышенной уязвимости индивида к стрессовым факторам окружающей среды в разные возрастные периоды, представляет существенное значение для предупреждения и эффективного лечения стресс-зависимых заболеваний, широко распространенных среди лиц пожилого возраста. Ранее на модели лабораторных приматов, различающихся по адаптивному поведению, нами была выявлена повышенная уязвимость старых индивидов с тревожным и депрессивно-подобным поведением (DAB) к острому стрессовому воздействию (ОСВ) с максимальными расстройствами в функционировании ключевой адаптивной гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС). Были представлены также данные, свидетельствующие о важной роли избыточной активности гипофизарных V1b рецепторов вазопрессина (АВП) в механизме гиперактивации ГГАС в ответ на ОСВ у приматов с DAB. Целью настоящего исследования явилось изучение индивидуальных и возрастных особенностей глюкокортикоидного механизма отрицательной обратной связи в регуляции ГГАС (МОС), стресс-реактивности гипоталамо-нейрогипофизарной системы (ГНС), а также активности пинеальной железы (ПЖ) на модели самок макак резус разного возраста с DAB и контрольным стандартным поведением (SB). У молодых животных с DAB выявлены признаки нарушений МОС в регуляции ГГАС. Реакция ГНС на ОСВ, в частности АВП, не претерпевала существенных межгрупповых различий, в то время как реакция окситоцина (ОКС) носила противоположный характер: понижалась у животных со SB и повышалась у особей с DAB. Кроме того, выявлены межгрупповые различия в секреции мелатонина в вечернее время с более низкими показателями у животных с DAB. При старении у животных с DAB выявлена относительная резистентность МОС на основе минералкортикоидных рецепторов, приводящая к повышению базальной активности ГГАС в вечернее время. Реакция ОКС на ОСВ повышалась у особей со SB, в то время как реакция АВП возрастала у животных с DAB. Секреция мелатонина снижалась почти вдвое у животных со SB при лишь тенденции к снижению у животных с DAB. Результаты исследования дают основание полагать, что индивидуальные и возрастные особенности в функционировании МОС, ГНС и ПЖ могут лежать в основе выявленных ранее индивидуальных и возрастных различий в стресс реактивности ГГАС, а также поведения приматов.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЗДНЕГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА В НОВОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СЕПСИСА

И.И. Белоусова[1], Н.А. Илюкина[2], Р.Д. Лапшин [1], А.О. Карпова[1,2], Н.Н. Проданец[1], И.В. Мухина[1,2], Ч.Л. Василев[2]
[1]Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ РФ, [2]Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Сепсис вызывается генерализованным и неконтролируемым системным воспалением в ответ на патогены и является одной из основных причин смертности во всем мире. Пациенты, выжившие после сепсиса, страдают от иммунологических и когнитивных нарушений. Кроме того, для них характерна 50% смертность в течение последующих пяти лет. В связи с этим перспективным является разработка и апробация новых моделей позднего воспалительного синдрома, наиболее полно отражающих клиническую картину, развивающуюся у пациентов. Целью данной работы было испытание нового подхода к лечению позднего хронического воспаления у мышей, выживших после сепсиса. Для реализации были поставлены следующие задачи: отработать новую экспериментальную модель сепсиса у мышей с длительным периодом развития системного воспаления, оценить функциональное состояние нервной системы и общего состояния организма у мышей, выживших в результате перенесенного сепсиса. Индукцию полибактериального сепсиса проводили посредством внутрибрюшинных инъекций человеческого биоматериала самцам мышей линии Balb/c, контрольной группе животных проводили внутрибрюшинные инъекции физиологического раствора. Оценку неврологических нарушений, когнитивных изменений у животных проводили спустя 4 недели после заражения. Моделирование полибактериального сепсиса у мышей приводило к снижению показателей общего физического здоровья. Кроме того, исследование сенсомоторных функций по модифицированному протоколу SHIRPA показало, что мыши, перенесшие сепсис, имеют достоверные отличия по неврологическому профилю в сравнении с контрольными мышами. Также у опытной группы мышей было выявлено снижение латентного периода падения по сравнению с контрольной группой в тесте «ротарод» и снижение интереса к новому объекту в тесте «новый объект» у опытной группы животных. Патоморфологическое исследование печени животных, выживших после индукции полибактериального сепсиса, показало отсутствие изменений в балочно-радиальном строении долек, наблюдался некроз различной степени выраженности и полиморфноклеточная инфильтрация, свидетельствующая о воспалительном процессе. Таким образом, моделирование полибактериального сепсиса приводит к неврологическим и когнитивным нарушениям у мышей, сопровождающимися воспалительными и некротическими изменениями в печени.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ЛИЦ С АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С.Н. Лагутина, П.А. Чижков, С.Н. Гаврилов, А.П. Калашникова, Т.Д. Новосельцева
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Аутоиммунные заболевания до сих пор не остаются без повышенного внимания медицинских специалистов. До сих пор важными вопросами остаются причины развития данного процесса, своевременная диагностика, принципы профилактических и лечебных мероприятий. Немаловажную роль играет и окислительный стресс, показатели которого влияют на назначение лекарственных препаратов, используемых для диагностики и лечения данной группы заболеваний. ***Цель.*** Провести оценку роли окислительного стресса при аутоиммунных заболеваниях. Определение показателей окислительного стресса и активности антиоксидантных систем в ротовой жидкости проводили на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ВГМУ

им. Н.Н. Бурденко. Материал для исследования получали путем сплевывания в стерильные пробирки, затем центрифугировали. Для анализа использовали надосадочную жидкость. Исследования проводили на биохимическом анализаторе ClimaMC-15 (Испания). Результаты опытов сравнивали с контролем. Данные обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента с расчетом среднего значения, стандартного отклонения, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Как известно, окислительный стресс, сопровождающийся пероксидным окислением липидов (ПОЛ) и накоплением свободных радикалов лежит в основе многих заболеваний. Нами была проведена оценка окислительного стресса у студентов с аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунная бронхиальная астма). В качестве контроля использовали ротовую жидкость студентов. О степени развития оксидативного стресса судили по показателям, как малоновый диальдегид (МДА) и по концентрации динитрофенилгидразинпроизводных (ДНФГ) – производных, свидетельствующих об окислительной модификации белков. Проведена также оценка функционирования антиоксидантных систем: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР) и восстановленного глутатиона. Было установлено, что при аутоиммунном тиреоидите уровень МДА увеличился 1,3 раза, концентрация ДНФГ-производных – в 1,4 раза. Это говорит об интенсификации процессов ПОЛ и окислительной модификации белков при данном заболевании. Активность ГП достоверно не отличалась от контроля. Уровень СОД был выше в 1,3 раза, но активность ГР снижена в 1,3 раза. При аутоиммунном тиреоидите наблюдается активация процессов ПОЛ, при аутоиммунной бронхиальной астме активации данных процессов выявлено не было.

ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕСИНДУЦИРОВАННЫХ ФОРМ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Е.А. Левкова[1], В.А. Пушкарь[2], С.З. Савин[3], Р.И. Сепиашвили[1]
[1]Российский университет дружбы народов», Москва; [2]Российско-японский медицинский центр «Саико», Хабаровск; [3]Хабаровского центра новых информационных технологий Тихоокеанского государственного университета, Хабаровск, Россия

Рак шейки матки (РШМ) злокачественное новообразование, исходящая из слизистой оболочки шейки матки (код по МКБ С53). В мире ежегодно регистрируется 528 тысяч пациенток с впервые выявленным раком шейки матки и 266 тысяч смертей от этого заболевания. Доминирующей теорией с конца 1960-х годов, сохраняется вирусная индукции канцерогенеза. Кроме того, до недавнего времени, считалось, что ВПГ 1,2 типов, является основной причиной инвазивного рака шейки матки. Безусловно, оценить этиологию инфекции хронических заболеваний довольно сложно, но несомненным является факт о наличии вирусного генеза и, вероятного, сочетания инфекций, таких как ВПЧ и ВПГ1,2типов. Цель исследования. Оценить встречаемость ВПГ1,2 типов у женщин с эрозией шейки матки и РШМ. Материалы исследования: В проспективном исследовании участвовали 156 женщин (обязательное наличие добровольного медицинского согласия) в возрастном диапазоне от 18-45 лет, посещавших врача акушера – гинеколога в рамках профилактических (диспансерных) осмотров. Результаты исследования: Проведенные исследования позволили дифференцированно подойти к формированию групп риска по развития РШМ и отменить частоту встречаемости ВПГ1,2 типа при патологии ШМ. Вывод. Пациентки, у которых в ИФА крови определялись высокие титры ВПГ 1,2 типов (1:3200 и более) IgG, из них у 9% выявлялись маркеры обострения инфекции (IgM), и имеющие положительный результат мазка (соскоба) на ВПГ1-2, типов в 87% (n=85 чел) имели тяжелые формы эрозивного процесса ШМ, а у 11% диагностирован РШМ (n=11 чел). Таким образом, ВПГ1, 2типа является неотъемлемой составляющей этиологической структуры патологии ШМ и играет значимую роль в возникновении РШМ. Данное обстоятельство требует обязательного включения исследований на ВПГ1,2 типа, наряду с ВПЧ в стандарт обследования всех женщин, в том числе беременных.

ВЛИЯНИЕ РАЗВЕДЕНИЯ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА НА ЕЕ АКТИВНОСТЬ

А.Е. Филиппова, С.С. Шахиджанов
ЦТП ФХФ РАН, Москва, Россия

При проведении кардиохирургических операций отмечаются различные осложнения, связанные с повреждением мозга, и приводящие к когнитивным дисфункциям. Например, более чем в 70% случаев возникают различные когнитивные нарушения. Большую роль в развитии этих осложнений, в частности, играет система комплемента (СК) [1-2]. При таких операциях часто происходит массивная кровопотеря, восполняемая физ. раствором. Это приводит к сильному разбавлению состава крови, в том числе компонентов СК. СК является основной составляющей иммунной системы, обеспечивающей защиту от вторжения патогенных клеток и частиц. Она состоит более чем из 30 белков, часть которых растворена в плазме, а другая часть находится на поверхности большинства клеток организма. СК активируется в ответ на вторжение чужеродных частиц в организм, приводя к встраиванию мембрано-атакующих комплексов в мембраны патогенов и их последующему лизису [3]. Тем не менее избыточная активация этой системы может приводить к повреждению собственных тканей организма [4]. Целью данной работы было выяснить, какое влияние может оказывать разбавление СК на ее активность. В нашем исследовании эритроциты человека были связаны с поверхностью проточной камеры и предварительно опсонизированы. Через них прокачивалась аутологичная сыворотка в различных концентрациях. Наши эксперименты показывают, что активность СК возрастает в 5-10 раз при ее разведении. Это может служить одним из важных факторов патологической активности комплемента после восполнения потери крови во время кардиохирургических операций, что может являться одной из причин возникновения церебральных осложнений. *Работа поддержана грантом РФФИ № 19-02-00780.*

1. Scolletta S., Taccone F. S., Donadello K. Brain injury after cardiac surgery //Minerva Anestesiol. – 2015. – Т. 81. – №. 6. – С. 662-77.
2. Baufreton C. et al. Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation //The Annals of thoracic surgery. – 2005. – Т. 79. – №. 5. – С. 1597-1605.
3. Murphy K., Weaver C. Janeway's immunobiology. – Garland Science, 2016.
4. Ricklin D. et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis //Nature immunology. – 2010. – Т. 11. – №. 9. – С. 785.

ПРОВОКАЦИОННЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ

И.Н. Щурок, Д.К. Новиков, О.В. Ищенко
Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Способ диагностики нейтрофильного, базофильного и эозинофильного фенотипов аллергического ринита (АР) путем проведения провокационного назального теста (ПНТ) с низкой дозой аллергена и определением прироста уровней триптазы и миелопероксидазы (МРО) и эозинофильного катионного протеина в назальном лаваже. Способ диагностики аллергии путем проведения орально-фарингеальной пробы (ОФП) с аллергенами с определением изменений ферментативной активности ротовой жидкости под влиянием аллергена. ПНТ с минимально подобранной концентрацией аллергена не вызвала развитие клинической симптоматики, но позволила верифицировать реакцию слизистой оболочки носа на поступление аллергена. После провокационной пробы у 27 (90%) пациентов с АР выявлен достоверный прирост уровня триптазы через 30 мин (p=0,043) в отличие от здоровых добровольцев. Диагностический критерий прироста уровня триптазы в назальном лаваже после ПНТ у пациентов с АР составил 7,8 пг/мл. После проведения ПНТ выявлено, что у 53% пациентов с АР происходил достоверный прирост (свыше 16%) миелопероксидазной активности в назальном лаваже (p=0,03). У 23(76,6%) пациентов с АР выявлен положительный прирост уровня эозинофильного катионного белка. До провокации уровень составил 829,9 [673,3;986,6] пг/мл, а через 30 минут после был 1080,9[896,6;1265,3] пг/мл, p=0,001. Выявленная корреляция между уровнем IgE и приростом уровня триптазы и миелопероксидазы в назальном лаваже подтверждает участие базофилов и нейтрофилов в аллергических реакциях. Уровень эозинофилии в мазках отпечатках наиболее коррелировал с уровнем эозинофильного катионного белка (R=0,62). В ротовой жидкости через 30 мин и 24 часа определяли уровень триптазы, эозинофильного катионного белка, миелопероксидазы и нейтрофильной эластазы, ионов калия для выявления маркеров ранней и отсроченной аллергической реакции. Разработанный ПНТ с определением биомаркеров в назальном лаваже выявляет нейтрофильный, базофильный, эозинофильный и смешанный фенотипы АР. Определение уровня ферментов в ротовой жидкости после ОФП является неинвазивным и информативным методом диагностики аллергических заболеваний верхних дыхательных путей. Прирост биомаркеров указывает на специфическую гиперчувствительность СОПР к аллергену.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ.

Ю.П. Милютина[1], А.Д. Щербицкая[2], И.В. Залозняя[1], Г.О. Керкешко[1], А.В. Михель[1], А.В. Арутюнян[1]
[1]НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; [2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Установлено, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) матери – повышение в сыворотке крови уровня гомоцистеина (ГЦ), относится к числу патологических факторов, способных нарушать процессы развития мозга плода и вызывать стойкие отдаленные последствия в различных функциональных системах растущего организма. Нами показано, что у половозрелых крысят, матери которых в период беременности находились в состоянии ГГЦ, происходит нарушение кратковременной и долговременной памяти, связанные с изменением метаболизма биогенных аминов в гиппокампе. Ежедневное введение метионина беременным самкам крыс приводит к развитию, как ГГЦ, так и пренатальной ГГЦ, что характеризуется повышением уровня ГЦ в сыворотке и мозге плодов на 20-й день эмбрионального развития (E20) и сопровождается снижением массы плодов и плаценты. При этом повышается активность каспазы-3, а также уровень нейроспецифического белка нейрегулина (NRG1) и proBDNF в мозге плодов, следствием чего является изменение содержания нейротрофического фактора BDNF: снижение отношения стимулирующей развитие мозга активной формы mBDNF к ее предшественнику proBDNF, оказывающему на этот процесс негативное влияние. В раннем постнатальном периоде активность каспазы-3 и уровень NRG1 в мозге крысят, перенесших пренатальную ГГЦ, также остаются повышенными, что также свидетельствует о ее неблагоприятном воздействии на развивающийся мозг. Обнаружено, что плацента животных, по сравнению с мозгом плодов, характеризуется сниженным содержанием mBDNF, и повышенным уровнем proBDNF. В плаценте животных, перенесших ГГЦ, содержание proBDNF выше по сравнению с его уровнем в плаценте животных с физиологически протекающей беременностью. ГГЦ не сопровождается активацией каспазы-3 в плаценте, однако при этом наблюдается снижение уровня NRG-1 и моноаминоксидазной активности, что может опосредовать дисфункцию плацентарного барьера в отношении материнских биогенных аминов, которые способны вызывать нарушения развития плода, прежде всего его нервной системы. Таким образом, выявленные нарушения могут явиться следствием как прямого воздействия ГЦ и его метаболитов на ЦНС плода, так и результатом изменения под влиянием ГЦ нормального функционального состояния плаценты.

Работа поддержана Грантом РФФИ № 18-015-00099А и Госзаданием АААА-А19-119021290116-1.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРА ГЛИКОПРОТЕИНА Р ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

А.В. Щулькин, И.В. Черных, Н.М. Попова, П.Ю. Мыльников, А.С. Есенина, А.А. Никифоров, Е.Н. Якушева
Рязанский государственный медицинский университет Минздрава России, Рязань, Россия

Гликопротеин-Р (Pgp, ABCB1-белок) – белок-транспортер, локализующийся в цитоплазматических мембранах гепатоцитов, энтероцитов кишечника, эпителиальных клеток почечных канальцев, эндотелиальных клеток гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоплацентарного), а также опухолевых клеток. Во всех этих органах Pgp выполняет единую функцию – выводит вещества-субстраты из клеток наружу, затрачивая энергию АТФ. Цель исследования – изучить активность и относительное количество Pgp во время беременности. Работа выполнена на кроликах-самках породы «Советская Шиншилла» массой 3000-3500 г. Животные были разделены на 5 серий: 1 серия – норма (n=6), представлена интактными самками кроликов; 2 серия (n=6) – кролики на 7 сут беременности; 3 серия (n=5) – животные на 14 сут беременности; 4 серия (n=10) – кролики на 21 сут беременности; 5 серия (n=6) – животные на 28 сут гестации. Активность Pgp оценивали по фармакокинетике его маркерного субстрата – фексофенадина, а относительное количество белка-транспортера в тощей кишке, печени, почках –

методом вестерн-блот. Дополнительно во все сроки гестации анализировали концентрации в сыворотке крови эстрадиола, прогестерона, тестостерона и пролактина. Было показано, что в анализируемые периоды беременности сывороточная концентрация эстрадиола и тестостерона у самок кроликов статистически значимо не отличалась от показателей до беременности. В то же время уровень прогестерона повышался во все исследуемые сроки, а концентрация пролактина имела тенденцию к повышению на 28 сут. На 14 и 21 сут беременности было выявлено повышение относительного количества Pgp в энтероцитах тощей кишки. На 7 и 28 сут беременности фармакокинетические параметры фексофенадина достоверно не изменялись по сравнению с исходными значениями. На 14 и 21 сут беременности отмечалось достоверное повышение Cmax, AUC0-t, T1/2 фексофенадина по сравнению с параметрами до беременности, что свидетельствует о повышении содержания маркерного субстрата в организме кроликов и замедлении его выведения, а соответственно о снижении активности Pgp. Выводы. Установлено снижение активности гликопротеина- Р на 14 и 21 сут беременности на фоне повышения относительного количества белка-транспортера в тощей кишке. *Работа поддержана грантом РФФИ №18-015-00259 а.*

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА В РАЗЛИЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Ф.Т. Халимова[1], М.Х. Ганизода[2]
[1]Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; [2]Государственный национальный центр репродуктивного здоровья Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан

Многочисленные исследования показывают, что у представителей различных этнических групп в процессе эволюции под воздействием естественного отбора и под влиянием условий окружающей среды, формировались и наследственно закреплялись присущие только им структурно-функциональные черты, которые имели приспособительное значение и влияли на репродуктивную функцию [R.Harris et al., 2015; H.Heyn et al. 2013; J.J.Liu et al., 2016]. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей изменения иммунного и гормонального статуса у женщин фертильного возраста в российской и таджикской популяциях. Нами обследовано 166 женщин (81 российских и 85 таджикских). Определяли гормоны (фолликулостимулируюший, лютеинизирующий, пролактин, эстроген, прогестерон, тестостерон, дигидроэпиандростерон, 17-ОН-прогестерон, тиреотропный, общий трийодтиронина и тироксин, кортизол), иммуноглобулины (IgM, IgG, IgA), содержание в крови IgG-аутоантител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе. Выявляли долю в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток, ЕКТ, естественных киллеров, В-лимфоцитов. Как показали полученные данные, между популяциями российских и таджикских женщин существуют достоверные различия в гормональном статусе, которые распространялись, в первую очередь, на уровень фолликулостимулирующего гормона, который был достоверно выше у российских женщин. Кроме того, значимые различия были отмечены для уровней прогестерона, 17-ОН-прогестерона, дигидроэпиандогена сульфата, тиреотропного гормона, которые были выше у женщин таджикской популяции.

В результате определения возможных различий между иммунным статусом женщин различных популяций было установлено, что содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, уровень IgM достоверно не различались. Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов, В-клеток, уровень IgG были выше в популяции таджикских женщин, а число ЕКТ и естественных киллеров, уровень IgA довольно значительно отклонялись в сторону более высоких значений у российских женщин. Уровень аутоантител к компонентам щитовидной железы был достоверно выше в популяции российских женщин. Содержание B_1-лимфоцитов в крови таджикских женщин почти в 2 раза выше, чем у представительниц российской популяции, что патогенетически можно связать с более высокой предрасположенностью женщин таджикской популяции к аутоиммунным процессам.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ В ГРУППЕ РИСКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Ф.Т. Халимова[1], М.Х. Ганизода[2], М.А. Абдусатторова[1]
[1]Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино; [2]Государственный национальный центр репродуктивного здоровья Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Таджикистан

В структуре нарушений репродукции вполне оправданно выделение эндокринных факторов (Халимова Ф.Т. с соавт. 2015; GonzalesG.F. et all, 2014). В системе нейрогормональной регуляции репродуктивной функции особое место занимают репродуктивные гормоны, влияющим на общую реактивность и резистентность организма (Dadvand P. et all, 2014). Физиологические подходы к ранней диагностике функциональных нарушений являются важнейшими в профилактической медицине и до настоящего времени недостаточно разработанными. Целью исследования явилось изучить гормональный профиль при формировании группы риска нарушений репродуктивной функции женщин фертильного возраста. Нами обследовано 510 женщин в возрастном диапазоне 20-35 лет. Для оценки гормонального профиля определяли концентрацию гонадотропинов, тиреоидных гормонов, андрогенов, и кортизола. Группа риска была сформирована из числа женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Сравнительный анализ среднерегиональных значений гормонального профиля гонадотропинов с данными группы риска нарушений репродуктивной функции показывает, что в группе риска у 70,0% зарегистрировано снижение показателей гонадотропных гормонов в сравнении со среднерегиональными значениями: ФСГ на 12,5%, ЛГ на 20,7%, Р на 40,0%, Э2 на 8,0%, Прл на 40,4%. У 30,0% уровень гонадотропных гормонов был выше среднерегиональных значений: ФСГ на 7,7%, ЛГ на 38,3%, Р на 60,2%, Э2 на 31,3%, Прл на 54,1%. Результаты среднерегиональных показателей тиреотропного гормона (ТТГ), гормонов щитовидной железы (Т3, Т4) показывает, что у 60% женщин уровень тиреоидных гормонов был ниже среднерегиональных значений: ТТГ на 70,0%, Общий Т3 на 26,3%, Общий Т4 на 20,0%. У 40,0% уровень тиреоидных горонов стаистически не отличался от среднерегиональных значений. Результаты среднерегиональных показателей кортизола и андрогенов у женщин группы риска находились в пределах физиологической нормы. Вместе с тем у 89,0% женщин уровень кортизола был

выше среднерегиональных значений на 26,4%, у 11,0% уровень кортизола статистически не отличался от среднерегиональных значений. Анализ концентрации андрогенов показывает, что у 89,0% женщин уровни Т, 17-ОП, ДГЭА-С были выше среднерегиональных значений на 21,2%, 9%, 25,8% соотвтетственно; у 11,0% женщин уровни Т, 17-ОП, ДГЭА-С статистически не отличались от среднерегиональных значений.

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

С.Н. Абдрешов, Г.А. Демченко, У.Н. Кожаниязова, У.Б. Наурызбай, Б.А. Нурмаханова
Институт физиология человека и животных КН МОН РК, Алматы, Казахстан

В работе изучали спонтанную и вызванную сократительную активность лимфатических узлов при экспериментальном гипотиреозе после ведения мерказолила. При появлении признаков гипотиреоза у крыс наблюдалось снижение лимфотока из грудного лимфатического протока. Наблюдались изменения в гормональном и биохимическом составе лимфы. Из результатов исследования следует, что при гипотиреозе у крыс наблюдалась отечность шейных лимфатических узлов, их объем увеличилась на 10–12% от нормы. Гладкие мышцы капсулы лимфатических узлов обладают спонтанной фазной активностью, которая в значительной степени изменялась при действии мерказолила. В наших экспериментах наблюдалась угнетение спонтанной сократительной активности изолированных шейных лимфатических узлов. Она была обнаружена лишь в 20 % опытов. Эффекты адреналина и ацетилхолина (10^{-7}–10^{-4} М) проявлялись главным образом в снижении амплитуды спонтанных фазных сокращений и изменение частоты. Применение адреналина в дозах (10^{-7}–10^{-4} М) при экспериментальном гипотиреозе приводило к снижению амплитуды спонтанных фазных сокращений на 38,7%. Изменения уровня тонического напряжения гладких мышц под влиянием ацетилхолина (10^{-7}–10^{-4} М) в концентрациях были менее значительными, он вызывал снижение тонуса на 12,3% по сравнению с контрольной группой. Во всех исследованных концентрациях адреналин и ацетилхолин вызывали снижение сократительной деятельности лимфатических узлов, которое имело дозозависимый характер при экспериментальном гипотиреозе. В экспериментах было отмечено, снижение чувствительности рецепторов лимфатических узлов, повышения порога раздражения к вазоактивным веществам у животных с гипотиреозом. В основное изменений сократительных активности лимфатических узлов при гипотиреозе лежат изменения в морфологической структуре капсулы лимфатических узлов. Таким образом, мы получили при экспериментальном гипотиреозе снижение дренажно-транспортной функции лимфатической системы, о чем свидетельствует угнетение сократительной функции лимфатических сосудов и узлов и лимфотока.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

А.Ю. Горбачева, А.В. Перцев, С.Н. Лагутина, Е.С. Лебедева
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является весьма актуальной медико-социальной проблемой, представляя собой хроническое заболевание дыхательной системы. ХОБЛ характеризуется высокой встречаемостью и имеет склонность к переходу в тяжелые формы, росту числа случаев инвалидности и высокой смертности. Цель: провести с помощью компьютерного регистра пациентов оценку клиники ХОБЛ на фоне метаболических нарушений и обозначить факторы, воздействующие на качество жизни пациентов и количество обострений, моделирование и анализ прогнозов изменения количества обострений ХОБЛ у пациентов с СД 2 типа. Для данного исследования было необходимо оценить уровень жизни пациентов, страдающих ХОБЛ путем использования опросников, изучить особенность проявлений, спирометрических показателей у двух групп – с наличием в анамнезе метаболических нарушений и без них, оценивались показатели про- и противовоспалительного профиля. В исследовании участвовали 130 пациентов, имеющих в анамнезе ХОБЛ. 64 – женщины (49,2%) и 66 – мужчин (50,8%), средний возраст исследуемых: 48,02±0,36 лет. У испытуемых диагностировали ХОБЛ по данным интегральной оценки симптомов, объективного статуса, анамнеза, данных спирометрии в соответствии с GOLD (пересмотр 2016). Были получены следующие результаты: частота обострений и госпитализации, показатели спирометрии, характеристики про- и противовоспалительного профиля. Было проведено сравнение показателей двух групп исследуемых – с наличием / отсутствием в анамнезе сахарного диабета 2 типа.

В результате проведенных исследований было выяснено, что у пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет и ХОБЛ диагностические показатели значительно снижены, в отличие от показателей группы больных без сахарного диабета. Можно сделать вывод о том, что метаболические нарушения значительно снижают уровень качества жизни у больных с ХОБЛ.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D И ПАРАМЕТРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА

Г.Н. Кострова, С.И. Малявская, А.В.Лебедев
Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

Дефицит витамина D широко распространен во всем мире. Установлено влияние витамина D на процессы оксидативного стресса и воспаления, атерогенеза, хронических неинфекционных заболеваний. Выявлено, что витамин D оказывает влияние на различные типы иммунных клеток, участвующих в регуляции воспалительных процессов, модулируя синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, внутриклеточных сигнальных каскадов. Нормальная обеспеченность витамином D особенно важна при проживании в условиях Арктического региона в связи с высокой вероятностью развития оксидативных нарушений, возникающих в процессе адаптации к климато-географическим факторам севера. Воздействие природно-климатических факторов Арктического региона вызывает накопление активных форм кислорода вследствие перестройки метаболических путей, что приводит к повышению риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Низкий уровень инсоляции, характерный для Арктического региона, является фактором риска развития дефицита витамина D. Цель исследо-

вания: оценка влияния уровня 25-(OH)-D на параметры оксидативного стресса. Обследованы лица юношеского возраста Архангельска: проведен анализ уровня 25-гидроксивитамина D, уровня высокочувствительного С-реактивного белка периферической крови, уровня суммарного показателя перекисей, общей антиоксидантной способности (ОАС) крови методом иммуноферментного анализа. Оценка обеспеченности витамином D выполнялась согласно критериям Международного общества эндокринологов: норма соответствует значениям 25-(OH)-D 30–80 нг/мл, недостаточность – 20–30 нг/мл, дефицит –10–19 нг/мл, тяжелый дефицит –при менее 10 нг/мл. Недостаточность витамина D обнаружена у 28 человек (23%), дефицит выявлен у 42 человек (34%) и тяжелый дефицит – у 13 человек (11%) данной выборки. Подавляющее большинство – 82 человек (66%) – имели уровни С-реактивного белка менее 1 мг/л, отмечена низкая общая антиоксидантная активность. Выявлено, что концентрация вчСРБ в группе с нормальной обеспеченностью витамином D была значимо ниже по сравнению с группой с уровнем витамина D ниже рекомендованных 30 нг/мл тест (Манна–Уитни, p=0,007). Данное исследование продемонстрировало ассоциацию между уровнем 25(OH)D и параметрами оксидативного стресса и воспаления.

РОЛЬ ИММУНОАНТИТЕЛ ПРИ РАЗНОМ ТЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Е.С. Лебедева, С.Н. Гаврилов, А.Ю. Горбачева, С.Н. Лагутина
Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Сахарный диабет представляет собой заболевание обмена веществ, при котором возникает хроническая гипергликемия, вызванная нарушением выработки или эффективности действия инсулина, приводящая к инсулинорезестентности, данная патология возникает от эндогенного или экзогенного факторов. Цель: сравнение и связь иммунологических маркеров с клиническими проявлениями разных форм СД и показатели активности бета-клеток поджелудочной железы и нарушением липидно-жирового обмена. Было проведено статистическое исследование, связанное со сравнительным анализом результатов иммунологических антител при различных типах сахарного диабета. Проведен статистический анализ у 108 больных, страдающих впервые выявленным сахарным диабетом, возрастом 23–50 лет из них– 50 мужчин и 58 женщин. Среди них больные 1 типом 48 человек, больные 2 типа –60 человек. Была проведена оценка результатов следующих исследований: ИМТ, анализ на антитела к : ICA,IAA,GAD, так же связь этих антител с С-пептидов, индексом атерогенности, проведен анализ на ТГ, общих холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП. При данном исследовании было выявлено, что иммунологические маркеры СД выявляются не только при 1 типе, но и при в 2. При сахарном диабете 2 типа имеются иммунологические нарушения, в особенности при нарушении жирового обмена; при 1 типе – только иммунологические нарушения.

МИМЕТИКИ НЕЙРОТРОФИНОВ И ДИАБЕТ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ)

С.С. Ягубова, Р.У. Островская, Т.А. Гудашева
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

В патогенезе сахарного диабета важнейшую роль играет дефицит нейротрофических факторов. NGF и BDNF синтезируются и высвобождаются β-клетками поджелудочной железы, оказывают инсулинотропный эффект. Неудовлетворительные фармакокинетические свойства нативных молекул NGF и BDNF и наличие выраженных побочных эффектов делают невозможным их клиническое использование. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» созданы миметики бета-изгиба различных петель NGF и BDNF, показана их высокая нейропротективная активность [S.B. Seredenin, T.A. Gudasheva, Patent US 2017]. Сформулирована оригинальная гипотеза [Т.А. Гудашева и соавт., 2010], согласно которой отдельные петлеобразные структуры NGF и BDNF, активируя различные пострецепторные пути трансдукции сигнала, могут быть ответственны за разные биологические эффекты. Получены димерные дипептидные миметики NGF: миметик 3-й петли ГТС-115 и 4-й петли ГК-2, и миметики BDNF: миметик 1-й петли ГСБ-214, 2-й петли ГТС-201 и 4-й петли ГСБ-106, изученные методом Вестерн-блот-анализа с точки зрения характеристики активируемых рецепторов и пострецепторных путей [Т.А. Гудашева и соавт., 2017]. Ранее нами была сформулирована концепция сходства механизмов регуляции функций нейронов и β-клеток, предполагающая перспективность поиска антидиабетических эффектов у нейропротективных веществ, устраняющих дефицит нейротрофинов [Р.У. Островская и соавт., 2014; Р.У. Островская и соавт., 2017]. Целью данной работы явилось изучение влияния перечисленных миметиков NGF и BDNF на выраженность гипергликемии на стрептозотоциновой модели диабета у мышей. Выявлено наличие антидиабетического эффекта, сохраняющегося длительное время после отмены терапии, у ГК-2 и ГСБ-214. ГСБ-106 проявлял менее выраженную активность, а ГТС-201 и ГТС-115 не оказывали антигипергликемического действия. Таким образом, наличие антидиабетического эффекта показано у тех миметиков NGF и BDNF (ГК-2 и ГСБ-214, соответственно), которые селективно активируют один и тот же PI3K/Akt сигнальный путь. Поскольку ГТС-201, селективно активирующий MAPK/Erk путь, не проявляет активности, а ГСБ-106, активирующий оба пути, проявляет слабую активность, полученные данные указывают на то, что активация PI3K/Akt пути является необходимым условием реализации антидиабетического действия нейротрофинов.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ НЕЙРОМЕТАБОЛИТОВ (ЦИТОФЛАВИН, ПИРАЦЕТАМ) НА AKT И ERK ИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В НЕЙРОНАХ КОРЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ (HER2/NEU OVEREXPRESSION) СТАРЕНИИ

Е.Д. Бажанова[1,2,3a], Д.Л. Теплый[3], Ю.О. Соколова[2]
[1]Институт токсикологии ФМБА России, Санкт-Петербург; [2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; [3]Астраханский государственный университет, кафедра физиологии и морфологии человека и животных, [3a]Совместная лаборатория по исследованию роли апоптоза, Астрахань, Россия

Сигнальные каскады AKT и ERK, активируемые рецепторами эпидермального фактора роста HER-2/neu, являются основными путями выживания и контролируют многие клеточные процессы, в том числе клеточную смерть. Цель работы - изучить участие AKT и ERK путей в регуляции апоптоза нейронов сенсомоторной коры головного мозга у трансгенных мышей, и влияние цитофлавина и пирацетама на эти процессы. Моделью исследования были молодые и старые трансгенные мыши HER-

2/neu, контроль - дикий тип FVB/N. Оценивали уровень апоптоза нейронов (TUNEL) и содержание белков p-AKT, p-ERK, p53, caspase-8, -3, CD95, Mcl-1 (Western blotting). У молодых мышей FVB/N активация путей AKT и ERK, очевидно, является причиной низкого уровня клеточной гибели. При старении наблюдается снижение содержания p-ERK в коре, что способствует запуску апоптоза по внешнерецепторному пути. У молодых и старых трансгенных мышей достаточно высокий уровень p-AKT вызывает супрессию p53- и TNF-зависимых каскадов, результатом чего является низкий уровень апоптоза. У старых мышей FVB/N введение цитофлавина и пирацетама приводит к супрессии апоптоза, несмотря на небольшое содержание фосфорилированных форм AKT и ERK. Вероятно, причиной низкого уровня апоптоза после введения исследуемых препаратов является активация Mcl-1. У молодых и старых трансгенных мышей при действии пирацетама происходит снижение уровня p-AKT, p-ERK, соответственно, это активирует экспрессию апоптоз-ассоциированных белков (CD95, p53, caspase-8, -3), вероятно, вследствие снижения активности рецепторов HER-2/neu и уменьшения возможности их влияния на AKT и ERK пути. Введение цитофлавина также приводит к уменьшению количества p-AKT и p-ERK и, далее, к инициации апоптоза. Можно заключить, что цитофлавин и пирацетам оказывают выраженный нейропротективный эффект на нейроны сенсомоторной коры старых мышей FVB/N. В условиях сверхэкспрессии HER-2/neu исследуемые препараты ингибируют активацию путей AKT и ERK и, соответственно, обладают умеренным апоптоз-стимулирующим действием. Таким образом, роль этих препаратов в регуляции апоптоза зависит от различного морфофункционального и биохимического статуса клеток, что определяется генетической линией – сверхэкспрессия HER2 значительно изменяет протекание биохимических процессов и активацию сигнальных каскадов в клетках.

СПОСОБ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПО ШКАЛЕ «BIO-AGE»

С.В. Михайлова
Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Арзамасский филиал, Арзамас, Россия

В качестве общей оценки индивидуального здоровья человека используется понятие «биологический возраст» (БВ). Он определяется совокупностью обменных, структурных, функциональных, регуляторных и приспособительных особенностей организма. Целью исследования является разработка способа определения БВ человека, основанного на измерении комплекса антропометрических, биоимпедансных и биохимических показателей его здоровья. Способ БВ, включающий измерение систолического давления (САД), массы тела (МТ), отличающийся тем, что дополнительно измеряют: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), динамометрию правой кисти (ДПК), процентное содержание жировой массы тела (ЖМТ%) и активной клеточной массы (АКМ%), процентное содержание общей воды в организме (ОВ%), основной обмен веществ (ОсОб), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), показатель активности регуляторных систем (ПАРС), вычисляют жизненный индекс (ЖИ) и силовой индекс (СИ), после чего у полученных показателей определяют номера центильных интервалов (ЦИ), производят количественную оценку ЦИ в баллах (5, 4, 3, 2, 1), для каждого балла определяют коэффициент по формуле kb=log5b, где b – величина градации параметров (от 1 до 5), оценку БВ представляют в виде суммы коэффициентов ЦИ измеренных показателей, деленной на количество этих показателей по формуле: БВ = (kЦИ-ЖМТ% + kЦИ-АКМ% + kЦИ-ОВ% + kЦИ-ОсОб + kЦИ-САД + kЦИ-ХЛ + kЦИ-ГЛ + kЦИ-ЛПИ + kЦИ-ЖИ + kЦИ-СИ + kПАРС) / n, где n - число показателей. Полученные оценки ранжируют на 5 групп, которые последовательно располагаются на шкале (от 0 до 1), наименованной «Bio-age» (биологической возраст), отражающей степень соответствия БВ относительно календарного возраста. Преимуществом предложенного способа определения БВ по шкале «Bio-age» является использование произвольного числа имеющихся показателей. При условии, что чем больше используется показателей, тем объективнее оценка БВ. Способ прост, не требует дорогого оборудования, поэтому доступен и может применяться при профилактических медицинских осмотрах взрослого населения от 18 до 70 лет. БВ необходимо учитывать в целях прогноза индивидуального здоровья и качества жизни современного человека.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНОВ СРЕДНЕЙ ГРУППЫ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА ПРИ СТАРЕНИИ

К.Ю. Моисеев
Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Гипоталамус является наиболее важным интегратором вегетативной и эндокринной регуляции и отвечает за рост, развитие, репродуктивную функцию и метаболизм. Известно, что отдельные ядра гипоталамуса, в частности преоптическая область, обладает половым диморфизмом. Тем не менее, нейрохимические особенности вентромедиального (ВМГ) и дорсомедиального (ДМГ) ядер гипоталамуса, ответственных за регуляцию обмена веществ и энергии в организме у животных разного пола остаются малоисследованными. Цель исследования – выявление различий иммуногистохимических характеристик нейронов дугообразного, вентромедиального (ВМЯ) и дорсомедиального (ДМЯ) ядер гипоталамуса между молодыми и старыми крысами. Работа выполнена на крысах самцах линии Вистар в возрасте 3–4 месяца и 2–2,5 года с использованием иммуногистохимических методов двойного мечения антителами и вестерн-блоттинга. Результаты показали, что при старении в ДМЯ процент кальбиндин (КБ)- иммунопозитивных (ИП) нейронов достоверно снижается, а процент кальретинин (КР)-ИП нейронов в ДМЯ и ВМЯ увеличивается. У старых животных количество нейронов ИП к нейрональной синтазе оксида азота (nNOS) и степень иммунофлуоресценции к nNOS увеличивались во всех исследуемых ядрах. У старых крыс наблюдается увеличение плотности нейропептид Y-ИП волокон в ВМЯ и снижение в ДМЯ. При старении изменяется нейрохимический состав ядер средней группы гипоталамуса, преимущественно в ВМЯ и ДМЯ. *Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00039).*

РОЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ В ОТВЕТЕ ОПУХОЛЕЙ НА ТЕРАПИЮ

Б.Д. Животовский
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Программируемая гибель клетки представляет собой физиологический процесс чрезвычайно важный в процессе эмбрионального развития и в зрелом организме для поддержания тканевого гомеостаза. В настоящее время не вызывает сомнений, что клеточная популяция тщательно регулируется процессами пролиферации, дифференциации и гибели. Нарушение любого из этих процессов влечёт либо неконтролируемый рост количества клеток, либо неконтролируемую их гибель. Несмотря на то, что нарушение процессов программируемой гибели опухолевых клеток является лишь одним из признаков канцерогенеза, на сегодняшний день основным способом борьбы с онкологическими заболеваниями является активация механизмов гибели клеток. Согласно рекомендациям Номенклатурного комитета по исследованию гибели клеток охарактеризовано более десяти различных форм программируемой гибели клеток. Не все из них оперируют одновременно, но взаимопроникновение метаболических путей различных форм клеточной гибели существует, и направленная активация различных взаимодополняющих форм клеточной гибели может служить новой стратегией борьбы с различными заболеваниями, в том числе и со злокачественными новообразованиями. Как пациенты, так и клиницисты надеются на появление нового поколения терапевтических подходов, которые можно будет использовать в лечении рака. В докладе будут приведены примеры, когда подавление одного типа гибели приводит к повышению чувствительности опухолевых клеток к другому типу гибели. *Работа поддержана грантами РНФ (19-15-00125, раздел «механизмы гибели клеток») и РФФИ (18-29-09005, раздел «возникновение и терапия рака»).*

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ p53-ПОЗИТИВНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Н.А. Барлев[1,2] О.А. Федорова[1], О.Ю. Шувалов[1], А.А. Дакс[1]
[1]Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия [2]Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

Белок p53 является ключевым супрессором опухолей млекопитающих. В ответ на различные формы генотоксического стресса p53 стимулирует экспрессию генов, чьи белковые продукты которых вызывают остановку клеточного цикла и / или апоптоз. E3-убиквитинлигаза, Mdm2 и ее человеческий ортолог Hdm2, физически взаимодействуют с амино-концом p53, опосредуя убиквитин-зависимую деградацию белка p53 в протеасомах. Таким образом, фармакологическое ингибирование взаимодействия p53-Mdm2 приводит к общей стабилизации p53 и стимуляции его противоопухолевой активности. На сегодняшний день существует целый ряд фармакологических препаратов на основе first-in-class соединения Nutlin, которые конкурентно взаимодействуют с Mdm2 том же участке, который взаимодействует с p53. Тем самым, происходит разрушение белкового взаимодействия между p53 и Mdm2, в результате чего происходит защита p53 от Mdm2-опосредованного убиквитинирования. В нашей лаборатории были охарактеризованы биологические эффекты нового класса негенотоксичных производных оснований изатина Шиффа и Манниха (ISMBD), которые стабилизируют p53 на уровне белка. Вероятный механизм их положительного воздействия на p53 опосредуется через конкурентное взаимодействие с Mdm2. Важно отметить, что в отличие от Nutlin, эти соединения избирательно стимулировали p53-опосредованную гибель клеток. Эти новые фармакологические активаторы p53 могут служить ценными молекулярными инструментами для исследования p53-позитивных опухолей и заложить основу для разработки новых противораковых препаратов. *Работа поддержана грантом РНФ: 19-45-02011.*

ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ микроРНК В РАЗВИТИИ И ПОДДЕРЖАНИИ РЕЗИСТЕНТНОГО ФЕНОТИПА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

М.А. Красильников
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

Гормональная терапия относится к одному из наиболее распространенных видов лечения гормонозависимых злокачественных новообразований, в первую очередь опухолей репродуктивной системы: рака молочной железы, яичника, эндометрия, опухолей предстательной железы. Несмотря на безусловную эффективность гормональной терапии, ее применение ограничено развитием резистентности опухолей к гормонам, которая может носить врожденный характер, либо развиваться по мере гормональной терапии. В отличие от множественной лекарственной устойчивости, развитие гормональной резистентности не связано с активацией ABC-транспортеров, а вызвано либо необратимым блоком гормональной сигналинга (как правило, подавлением активности или синтеза специфических внутриклеточных рецепторов гормонов), либо активацией рост-регулирующих сигнальных путей, идущих в обход гормонозависимого сигналинга. Недавно было установлено, что в распространении гормональной резистентности от резистентных на чувствительные клетки рака молочной железы могут принимать участие экзосомы, секретируемые резистентными клетками. В составе экзосом выявлены микроРНК, участвующие в негативной регуляции рецептора эстрогенов – miR-342, Let7b/Let-7i, mir-1280 и ряд других, однако, окончательно роль экзосомальных микроРНК в развитии гормональной резистентности остается неясной. Для изучения особенностей состава экзосом резистентных клеток был проведен сравнительный анализ профиля микроРНК экзосом клеток эстрогензависимого рака молочной железы линии MCF-7 и экзосом, полученных от тамоксифен-резистентной сублинии MCF-7/T. Были идентифицированы микроРНК семейства Mir-181, гиперэкспрессированные в экзосомах резистетных клеток. Мы обнаружили, что трансфекция Mir-181 в родительские клетки MCF-7 приводит к стимуляции эстрогеннезависимого роста клеток и частичной резистентности к тамоксифену, развивающимся на фоне активации Akt/mTOR сигналинга. В целом, полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии Mir-181 в формировании резистентного фенотипа опухолевых клеток и позволяют рассматривать Mir-181 как одну из потенциальных мишеней при направленной терапии эстрогеннезавивимых форм рака молочной железы. *Поддержано из средств РНФ 19-15-00245 (эксперименты с Mir-181) и РФФИ 18-29-09016 (работы с экзосомами).*

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ ОПУХОЛИ: ДИАГНОСТИКА И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ

Е.В. Загайнова[1,2], М.В.Ширманова[1], М.М. Лукина[1], В.В. Дуденкова [1,2], Н.И. Игнатова[1], Л.Е. Шимолина[1], И.Н. Дружкова[1], И.Л. Шливко[1], В.В.Елагин[1], В.И. Щеславский[3]
[1]Приволжский исследовательский медицинский университет МЗ, РФ, Нижний Новгород; [2]Нижегородский университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; [3]Becker&Hickl GmbH

Известно, что опухолевые клетки имеют ряд особенностей в метаболизме. По сравнению с нормальными клетками в опухолевых клетках преобладают реакции гликолиза. При этом опухолевые клетки используют гликолиз даже при нормальных условиях оксигенации (эффект Варбурга, или аэробный гликолиз). Переход опухолевых клеток на гликолитический тип метаболизма обусловлен высокой потребностью опухолевых клеток в синтезе макромолекул для активного роста, уменьшением образования свободных радикалов, что способствует уходу от апоптоза. Продуктом гликолиза является лактат, который выбрасывается в межклеточное пространство и закисляет среду, что способствует опухолевой инвазии и метастазированию. Современные методы визуализации, использующие флюоресценцию с временным разрешением (FLIM-микроскопия, FLIM и PLIM-спектроскопия, FLIM *in vivo* системы визуализации) позволяют получить информацию о ко-факторах НАДН и ФАД, соотношении их свободных и связанных форм, что отражает тип энергетического метаболизма. Мы провели исследования метаболизма опухолевых клеток на однослойных клеточных культурах, опухолевых сфероидах, опухолевых ксенотрансплантатах и пациентах. Метаболический имиджинг не требует дополнительных контрастов, что приближает его к клинике. Был разработан способ ранней оценки эффективности химиотерапии на однослойных клеточных культурах. В культурах колоректального рака на фоне химиотерапии препаратами с разным механизмом действия наблюдался переход с гликолиза на окислительное фосфорилирование в клетках-респондерах и наоборот, сохранялся гликолиз при формировании резистентности. В индивидуальных клеточных культурах пациентов способ позволил оценить химиочувствительность и подобрать наиболее эффективную химиотерапию уже на первой неделе культивирования. В экспериментальных опухолях мышей *in vivo* удалось оценить ранний лечебный эффект до появления характерного патоморфоза. У пациентов диагностика метаболических особенностей опухолевых клеток позволила определить границы опухолевого роста (на примере глиом). При неоплазии кожи с помощью метаболической визуализации удалось эффективно различить доброкачественные и злокачественные пигментные образования, такие как разные виды невусов и меланому. *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 18-29-01022, 18-29-09054).*

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ САРКОМ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ, ОСНОВАННОЕ НА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИКАХ ОПУХОЛИ.

Э.Р. Мусаев
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

Саркомы костей и мягких тканей занимают небольшой удельный вес в структуре злокачественных опухолей человека. Традиционная химиопрепараты, используемые в лечении данной нозологии, практически не изменились в последние 2-3 десятилетия. Успехи в понимании ряда ключевых механизмов, регулирующих пролиферацию и выживаемость опухолевых клеток при некоторых видах сарком, позволило создать лекарственные препараты, обладающих достаточно высокой активностью. Особенно значительно это выразилось в лечении ГИСО, гигантоклеточной опухоли кости и, в меньшей степени, хордоме. Было выявлено, что одним из, ведущих путей активации опухолевой прогрессии при хордомах является PDGFRβ-путь. Подтверждение этого предположения было получено в пилотном исследовании Casali с соавторами, который показал, что применение иматиниба у 6 больных с неоперабельными хордомами (с подтвержденной высокой экспрессией рецепторов фактора роста выделяемого тромбоцитами β (PDGFRβ) и их фосфорилированных форм) позволило добиться уменьшения плотности опухолевых очагов и интенсивности накопления в них контрастного вещества (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

Известно, что большинство таргетных препаратов, в т. ч. и иматиниб, не обладает способностью убивать или выражено повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее воздействие на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток, за счет выключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим, основным эффектом при их использовании, является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы. Это никоим образом не умаляет их потенциальной значимости, т.к. перевод злокачественной опухоли в состояние хронического заболевания, текущего годами, является не менее привлекательной целью, чем достижение полного излечения.

При гигантколеточной опухоли кости изучена роль взаимодействия между стромальными клетками, макрофагами и гигантскими клетками, опосредуемые системой рецептор-лиганд RANK-RANKL. Расшифровка ключевой роли RANK-L в процессах костной деструкции позволила использовать этот белок в качестве мишени при создании препаратов соответствующей направленности, что в корне изменило подходы к лечению гигантоклеточной опухоли.

ЦИТОСКЕЛЕТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА

Н.А. Глушанкова, С.Н. Рубцова, И.Ю. Житняк, Н.И. Литовка, А.С. Ильницкая
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) играет важную роль в эмбриональном развитии и при заживлении ран. Клетки карцином, вступая в ЭМП, приобретают способность к инвазии и метастазированию. Целью работы было исследование цитоскелетных механизмов, ответственных за начальные этапы ЭМП, когда клетки утрачивают стабильную межклеточную адгезию и приобретают миграционный фенотип. При обработке EGF эпителиоциты линии IAR-20 вступали в ЭМП и приобретали гибридный эпителиально-мезенхимальный фенотип, сохраняя на протяжении 24 ч экспрессию Е-кадхерина. EGF

индуцировал быстрые изменения в культуре: на 5–10 мин воздействия – утрату контактного паралича и появление псевдоподий на межклеточных границах, а через 15–20 мин – разрушение стабильных межклеточных контактов и расхождение клеток. Как показала конфокальная видеомикроскопия, через 5–10 мин после начала инкубации с EGF на межклеточных границах происходили драматические изменения структуры и динамики актиновых систем и межклеточных адгезионных контактов (АК): разрушался кольцевой актиновый пучок, ассоциированный со стабильными тангенциальными АК, индуцировалась полимеризация Rac-Arp2/3-зависимой актиновой сети во вновь образующихся псевдоподиях, появлялся ретроградный ток актина-миозина. Тангенциальные АК через 15–20 мин после начала инкубации с EGF замещались динамичными нестабильными Е-кадхериновыми радиальными АК, что позволяло клеткам не только отрываться друг от друга и мигрировать индивидуально, но и поддерживать коллективную миграцию. С помощью Вестерн-блоттинга было детектировано фосфорилирование актин-связывающего белка EPLIN через 5–15 мин после начала инкубации с EGF. EPLIN стабилизирует структуру кольцевого актинового пучка; фосфорилированный EPLIN подвергается протеасомной деградации. В условиях конкуренции актиновых систем клетки за G-актин высвобождение мономерного актина из разрушающегося кольцевого пучка приводило к его встраиванию в актиновую сеть псевдоподий. Таким образом, утрата контактного паралича и замещение стабильных тангенциальных Е-кадхериновых АК нестабильными радиальными АК лежит в основе ослабления межклеточной адгезии у клеток с гибридным эпителиально-мезенхимальным фенотипом.

Работа поддержана грантом РНФ №16-15-10288-П и грантом РФФИ №18-54-16005.

РЕГУЛЯЦИЯ ПЛАСТИЧНОСТИ МЕХАНИЗМОВ МИГРАЦИИ КЛЕТОК В ПРОЦЕССЕ ДИССЕМИНАЦИИ ОПУХОЛЕЙ

А.Ю. Александрова, А.О. Жолудева, А.В. Бурова, А.С. Чикина
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

В процессе метастазирования опухолевые клетки преодолевают различные тканевые барьеры, в частности базальные мембраны при выходе из пораженного органа, слой эндотелиальных клеток при экстра и интра-вазации. Активному распространение опухолевых клеток способствует их миграционная пластичность, т.е. способность использовать разные молекулярные механизмы движения в зависимости от внешних и внутренних воздействий. Первым этапом распространения опухолевых клеток считается включение программы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), когда преобразуются или нарушаются стабильные межклеточные контакты малоподвижных эпителиоцитов и клетки переходят к активной миграции, используя мезенхимальный механизм движения. При этом движение клеток зависит от активности малой ГТФазы Rac и формирования специфических протрузий – филоподий и/или ламеллиподий. При дальнейшем развитии опухолевого процесса под влиянием факторов, лимитирующих мезенхимальное движение, часть клеток может перейти к так называемому амебоидному движению, которое зависит от формирования другого вида протрузий – блебов (мезенхимально-амебоидный переход (МАП)). Способность адаптировать тип движения к окружающим условиям называется миграционной пластичностью клеток. Только малая часть опухолевых клеток, вышедших из первичной опухоли, дает начало вторичным метастазам. Показано, что важную роль в образовании вторичных опухолевых узлов играет специфическая популяция опухолевых клеток – опухолевые стволовые клетки (ОСК), которые обладают целым рядом свойств, поддерживающих их активный рост в новых локациях. Это такие свойства, как способность к самовоспроизведению и к формированию новых колоний, устойчивость к лекарственным препаратам. Вопрос о том, обладают ли ОСК какими-либо особенностями миграции, дающим им преимущества при диссеминации, изучен мало. Наша работа направлена на доказательство того факта, что именно ОСК обладают способностью к миграционной пластичности, что дает этим клеткам дополнительные преимущества при метастазировании, и на рассмотрение молекулярных и клеточных механизмов, обеспечивающих миграционную пластичность. Понимание этих механизмов важно для выработки новых подходов к лечению метастатических форм рака. *Работа поддержана грантом РФФИ №18-54-16006 НЦНИЛ_а.*

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, МЕТАСТАЗИРОВАНИИ И ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ

Е.В. Семина[1,2], АА. Шмакова[2], КА. Рубина[2], КД. Рысенкова[1,2], ПС. Климович[1,2], М.Н. Карагяур[3], АС. Горбунова[2], В.А. Ткачук[1,2]
[1]НМИЦ кардиологии МЗ РФ, лаборатория молекулярной эндокринологии; [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины; [3]Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Урокиназная система, включающая в себя протеазу урокиназу (uPA) и ее рецептор (uPAR), играет важную роль в процессах опухолевого роста и метастазирования. Запуская внеклеточный протеолиз, uPA/uPAR система ремоделирует матрикс, разрушает базальную мембрану и активирует факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию и миграцию опухоли. Повышенный уровень uPA и uPAR сопровождает метастатические опухоли и ассоциирован с неблагоприятным клиническим прогнозом, что позволяет рассматривать uPA/uPAR систему как перспективную мишень воздействия противоопухолевых препаратов. Известно, что uPAR вовлечен в эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) опухоли, сопровождающий ее инвазию и метастазирование. Несмотря на существенный эффект ингибиторов uPA и uPAR, снижающих скорость роста опухоли *in vivo* и *in vitro*, такие подходы не привели к желаемому терапевтическому эффекту в клинике. Есть также данные о том, что подавление uPA/uPAR стимулирует рост опухоли, поэтому определение механизмов участия uPA/uPAR системы в пролиферации, ЭМП, миграции и инвазии опухоли выявит новые мишени терапевтического воздействия.

Мы показали, что нокаут гена uPAR в клетках нейробластомы Neuro2a с использованием CRISPR снижает их пролиферацию (на 60%), уменьшает экспрессию маркера пролиферации Ki67 и запускает каспазозависимый апоптоз. Отсутствие uPAR в Neuro2a вызывает ЭМП, стимулирует миграцию, подавляет экспрессию эпителиальных (Е-кадгерина, окклюдина и кладудина-5) и активирует экспрессию мезенхимальных (N-кадгерина, IL-6 и α-SMA) маркеров. Поиск механизма выявил uPA в качестве ключевого регулятора ЭМП: отсутствие uPAR на мембране Neuro2a приводит к транслокации uPA в ядро и активации

транскрипционных факторов NF-kβ и Snail. Нокаут uPAR в Neuro2a увеличивает их химиорезистентность: добавление цисплатина в клетки, не экспрессирующие uPAR, снижает экспрессию каспазы-3 и низкомолекулярной формы PARP-1 по сравнению с контролем. Эти данные предполагают новый механизм функционирования uPA/uPAR системы в опухоли, при котором uPAR, являясь «ловушкой» uPA, связывает ее на мембране и регулирует ее протеазную активность, а нокаут uPAR хоть и снижает пролиферацию клеток, тем не менее, позволяет uPA проникать в ядро и активировать экспрессию генов EMT, что увеличивает миграторный потенциал опухоли.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007).

ПРОТЕОМНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ БЕЛКОВОГО СОСТАВА КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ САРКОМ ЧЕЛОВЕКА

М.А. Ковалева, Л.И. Ковалев, Т.Ю. Исайкина, Н.В. Пашинцева, К.В. Лисицкая, Л.С. Еремина, С.С. Шишкин
Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия

В работе использовались клеточные линии RD (рабдомиосаркома), SK-UT-1B (лейомиосаркома) и U2-OS (остеосаркома). Фракционирование белков проводилось двумерным электрофорезом (ДЭ) в ПААГ. Цифровые изображения анализировались с помощью пакета программ ImageMaster 2D Platinum версия 7. Идентификация белковых фракций из ДЭ после трипсинолиза проводилась методами MALDI-TOF MS и MS/MS масс-спектрометрии. На ДЭ белков исследованных линий детектировалось до 500 фракций в диапазоне мол. масс от 10 до 500 кДа, и pI от 4,5 до 10,0. Помимо общих для сарком изменений как пример резкого увеличения количества ряда изоформ гетерогенных ядерных рибонуклеопротеинов по сравнению с нормальными клетками (мезенхимные стволовые клетки, миобласты и др.) [1] были выявлены и белки, демонстрирующие выраженную специфичность для каждого типа сарком человека. Были идентифицированы 63 фракции в остеосаркоме, 61 в рабдомиосаркоме и 34 в лейомиосаркоме. Специфичность показали фракции ингибитора сериновых протеаз серпина H1 в рабдо- и лейомиосаркоме, которые многократно снижаются в количестве в клеточных линиях аденокарцином [2]. Такой эффект был выявлен только у линии остеосаркомы, где также обнаружена мажорная фракция изоформы 2 филамина, впервые экспериментально выявленная на белковом уровне в тканях человека. Кроме того, у этой линии активно увеличивается экспрессия белка S100A10. В остео- и рабдомиосаркоме отмечена экспрессия нетипичных изоформ α-тропомиозина, а в рабдомиосаркоме обнаружена в большом количестве изоформа 1 холод-индуцируемого РНК-связывающего белка. Для лейомиосаркомы также было выявлено многократное увеличение экспрессии фракций фосфоглицераткиназы 1, триозофосфатизомеразы 1, глицераль-3-фосфатдегидрогеназы, α-енолазы и фосфопротеина, стимулированного вазодилататором, что отражает нарушения в соответствующих биохимических циклах, а также было идентифицировано увеличение экспрессии полиаденилат-связывающего белка и белка слияния злокачественной липосаркомы, что показывает существование разных механизмом малигнизации сарком.

1. Шишкин С.С. и соавт.// Прикладные информационные аспекты медицины. 2018, 21, 4, 149-156. 2. Ковалева М.А. и соавт.// Acta Naturae. 2016, 2, 74.

ВЛИЯНИЕ ДНК-ТРОПНЫХ ПРИРОДНЫХ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ НА ЛОКАЛИЗАЦИЮ ГИСТОНОВОГО ШАПЕРОНА FACT

О.А. Власова[1], И.А. Чернова[5], А. Сафина[2], Е.А. Лесовая[1,3] Г.А. Белицкий[1], К. Гурова[2], К.И. Кирсанов[1,4], М.Г. Якубовская[1]
[1]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва; [2]Онкологический центр Розвел Парк; США, [3]Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова МЗ РФ, Рязань, Россия; [4]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Для ряда природных соединений (кверцетин, ресвератрол, тимохинон, нарингенин, дельфинидин, кумарин, генистеин, куркумин и др.), демонстрирующих антиканцерогенное действие *in vitro* и *in vivo*, была показана их способность нековалентно взаимодействовать с ДНК посредством интеркаляции или связывания с узкой бороздкой ДНК. Ранее с помощью прижизненной микроскопии было показано, что обработка клеток HeLa антиканцерогенными ДНК-тропными природными малыми молекулами и синтетическими узкобороздочными лигандами (УБЛ) вызывает вытеснение из хроматина линкерного гистона H1.5. Целью данной работы было исследование влияния этих же ДНК-тропных соединений на локализацию гистонового шаперона FACT. Локализацию субъединиц SSRP1 и SPT16 гистонового шаперона FACT в нуклеоплазматической и хроматин-связанной ядерных фракциях на клеточной линии HeLa до и после обработки агентами в 2-х нетоксичных концентрациях методом Вестерн-Блоттинга. Так же влияние фитонутриентов на локализацию белка FACT изучали с помощью прижизненной микроскопии клеток на линиях с флуоресцентно-меченной субъединицей гистонового шаперона FACT- SSRP1 (HeLa SSRP1-GFP H2B-mCherry). Результаты и обсуждение Анализ влияния УБЛ на локализацию субъединицы SSRP1 гистонового шаперона FACT выявил дозо-зависимое увеличение количества белковых субъединиц SSRP1 в хроматин-связанной фракции, и, наоборот, уменьшение количества этого белка в растворимой фракции для всех исследуемых УБЛ (хехст33342, хехст33258, DAPI, диминазен, нетропсин). Самый сильный эффект на локализацию субъединицы SSRP оказали диминазен и DAPI. Также было продемонстрировано, что эффект каждого соединения регистрировался уже через 1 час после обработки и нарастал в течение следующих 23 часов. Малые молекулы растительного происхождения не вызывали передислокации белка FACT, что может свидетельствовать об отсутствии дестабилизации хроматина на уровне кора нуклеосомы. Природные ДНК-тропные малые молекулы не вызывают перераспределения субъединиц гистонового шаперона FACT. Классические УБЛ дестабилизируют нуклеосомный кор, поскольку вызывают перераспределение субъединиц гистонового шаперона FACT между хроматин-связанной и свободной ядерными фракциями.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 17-15-01526.

МЕХАНИЗМ ПРИОБРЕТЕННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К ИНГИБИТОРАМ mTOR

М.В. Гудкова, Ю.Ю. Щеголев, Д.В. Сорокин, М.А. Красильников
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

При развитии резистентности к препаратам направленного действия, в первую очередь таргетным препаратам, наибольшее значение приобретают именно изменения, генетические или эпигенетические, экспрессии белков антиапоптотического и ростового сигналинга опухоли. Целью настоящей работы явилось исследование молекулярного механизма развития резистентности опухолевых клеток к ингибиторам mTOR, разработка экспериментальных подходов по преодолению такой резистентности и увеличению чувствительности опухолевых клеток к цитостатическому действию этих препаратов. Эффект приобретенной резистентности к ингибитору mTOR рапамицину был смоделирован на клетках рака молочной железы MCF-7, культивированных с рапамицином в режиме возрастающей концентрации препарата в течение 90 сут. Анализ скорости роста клеток (МТТ-тест) показал, что такие клетки отличаются выраженной устойчивостью к цитостатическому действию рапамицина. Изучение основных внутриклеточных сигнальных белков резистентных клеток выявило существенную активацию Akt, основного антиапоптотического фактора, наравне с повышенной экспрессией белка Raptor - рапамицин-зависимого компонента mTORC1 комплекса, сопровождающимися активацией транскрипционного фактора AP-1. Мы показали, что перевод рапамицин-резистентных клеток в среду с низким содержанием глюкозы приводит к частичному восстановлению чувствительности клеток к рапамицину. Анализ Akt не выявил существенных изменений при снижении концентрации глюкозы, в отличие от транскрипционного фактора AP-1, активность которого в клетках заметно снижалась при уменьшении содержания глюкозы. Аналогичный эффект был обнаружен при добавлении к клеткам в сублетальных дозах (не вызывающих изменений роста/выживаемости клеток) биоэнергетических ингибиторов: ингибитора глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы 3-бромпирувата и ингибитора глюконеогенеза метформина. В целом, полученные результаты свидетельствуют о ключевом значении конститутивной активации Akt/mTOR-сигналинга при развитии приобретенной резистентности опухолевых клеток к ингибиторам mTOR и о возможности восстановления чувствительности опухолевых клеток к таким препаратам в присутствии биоэнергетических ингибиторов. *Поддержано средствами проекта РФФИ 19-015-00058.*

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АЦЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНОВ

В.П.Максимова[1], О.Г. Усалка[2], П.Е. Бугаева[2], Ю.В.Макусь[3], О.П. Лизогуб[2], Д.А. Федоров[2], М.Г. Якубовская[1], К.И. Кирсанов[1,4]
[1]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва; [2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ; Московский технологический университет (МИРЭА); [4]Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Ацетилирование гистонов – один из основных механизмов эпигенетический регуляции экспрессии генов, играет важную роль в регуляции клеточного цикла, эмбриогенезе и обеспечении геномной стабильности. Изменения в системе пост-трансляционных модификации гистонов тесно связаны с процессами онкогенеза. Изучение влияния противоопухолевых препаратов на эпигенетическую систему – современное направление молекулярной онкологии, которое направлено на изучение механизмов действия различных противоопухолевых агентов. В рамках широкого скрининга противоопухолевых средств на тест-системе HeLa TI нами было показано, что такие препараты как бортезомиб (БЗ), дексаметазон (Декс), доцетаксел (Доц), топотекан (Топ), энзастаурин (Энз) и цитарабин (Цит) способны реактивировать экспрессию эпигенетически репрессированных генов. Целью данной работы было изучить влияние указанных препаратов на ацетилирование гистона H3 и на экспрессию генов гистоновых ацетилтрансфераз и деацетилаз. Изменение уровня ацетилирования гистона H3 изучали с помощью Вестерн блоттинга с антителом к ацетилированию гистона H3 в позициях K9, K14, K18, K23, K27. Анализ уровня мРНК генов гистоновых ацетилтрансфераз (HAT, GCN5) и деацетилаз (HDAC1, SIRT1) осуществляли методом ОТ-ПЦР в реальном времени. При исследовании уровня ацетилирования гистона H3 было показано, что следующие противоопухолевые агенты способны снижать глобальный уровень данной модификации: БЗ (в 3,2 раза), Топ (в 2,5 раза), Цит (в 1,5 раза). Анализ уровня экспрессии генов гистоновых ацетилтрансфераз выявил снижение количества мРНК HAT1 при действии БЗ, Доц, Цит в 1,9; 1,6 и 1,7 раза, соответственно. Экспрессия гена GCN5 снижалась в 2 раза после обработки БЗ и Доц. Уровень экспрессии деацетилирующего фермента SIRT1 снижался при действии БЗ (в 1,7 раза) и Доц (в 2,3 раза). При действии БЗ экспрессия гена HDAC1 увеличивалась в 1,7 раза, тогда как после обработки Энз уровень его экспрессии снижался в 1,7 раз. Таким образом, БЗ, Доц, Топ, Энз и Цит влияют на ацетилирование гистонов. БЗ, Доц и Цит, по всей видимости, ингибируют синтез гистоновых ацетилтрансфераз, в то время как Энз является ингибитором HDAC.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 18-75-00115).

УЧАСТИЕ ABC-ТРАНСПОРТЕРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К БОРТЕЗОМИБУ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Н.И. Моисеева, Д.А. Климова, Л.А. Лалетина
НИИ канцерогенеза НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

Протеасомный ингибитор бортезомиб уже около 5 лет входит в первую линию лечения множественной миеломы, однако к нему также формируется устойчивость с течением времени. Классическим механизмом приобретения устойчивости к ксенобиотикам является активация различных транспортеров с широкой субстратной специфичностью, отвечающих за выброс веществ из клеток. В нашей работе мы исследовали роль ABC-транспортеров и одного из их факторов транскрипции белка YB-1 в формировании лекарственной устойчивости к ингибитору протеасом бортезомибу при множественной миеломе (ММ).

Материалы: культуры клеток ММ RPMI8226 и NCI-H929 и их устойчивый к бортезомибу сублинии RPMI8226/btz-6 и H929/btz-6. Чувствительность клеток к препаратам оценивалась в МТТ тесте. Экспрессию ABC-транспортёров и белка YB-1 оценивали с помощью ПЦР в реальном времени, вестерн-блоита и проточной цитометрии. Локализацию YB-1 определяли иммуноцитохимическим методом. После длительного культивирования в присутствии бортезомиба получены сублинии RPMI8226/btz-6 и H929/btz-6, которые были в 2,5 и 1,5 раза устойчивее к препарату по сравнению с родительскими, а также

обладали перекрестной резистентностью к доксорубицину. При этом экспрессия генов *MDR1* и *MRP1* в устойчивых сублиниях снижалась, а на уровне белка не детектировалась. Экспрессия же гена *MVP* повышалась в устойчивом варианте RPMI8226/btz-6, но не в H929/btz-6. Только экспрессия гена *BCRP* увеличивалась в обоих резистентных сублиниях. Белок YB-1, переход которого из цитоплазмы в ядро часто ассоциирован с активацией лекарственной устойчивости, в RPMI8226 и NCI-H929 был локализован в цитоплазме клеток, однако в RPMI8226/btz-6 в 20% клеток наблюдалась диффузная окраска, что свидетельствует о частичной транслокации белка YB-1.

Мы показали, что два основных белка ABC-транспортера – P-гликопротеин и MRP1 не участвуют в возникновении устойчивости к бортезомибу, более того, данный препарат способствует снижению их экспрессии. Повышение экспрессии BCRP объясняет возникновение устойчивости к доксорубицину, но не к бортезомибу, так как последний не является субстратом BCRP. *Работа поддержана грантом РФФИ, проект №18-315-00075*

ИНГИБИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ REDD1 ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ

А.В. Савинкова[1], Е.С. Лылова[1], Е.М. Жидкова[1], О.В. Морозова1, К.И. Кирсанов[1,2], М.Г. Якубовская[1], И.В. Будунова[3], Е.А. Лесовая[1,4]
[1]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва; [2]Российский университет дружбы народов, Москва; [3]Университет Норсвестерн, Чикаго, США; [4]Рязанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Рязань, Россия

Глюкокортикоиды (GC) широко применяются в терапии злокачественных новообразований кроветворной системы. Однако их использование сопряжено с развитием побочных эффектов, таких как атрофия мышц и кожных покровов, остеопороз. Биологический эффект GC реализуется посредством активации глюкокортикоидного рецептора (GR), регулирующего экспрессию генов путем (1) транс-активации, требующей связывания GR с ДНК, и (2) транс-репрессии – белок-белкового взаимодействия GR с факторами транскрипции. Транс-репрессия обуславливает терапевтические эффекты GC, в то время как транс-активация вызывает развитие побочных эффектов. Было показано, что ключевую роль в развитии побочных эффектов GC играет GC-зависимый белок REDD1, ингибитор mTORC1. В связи с этим поиск ингибиторов экспрессии REDD1 является перспективным направлением исследований. В ходе биоинформатического скрининга базы данных LINCS нами были отобраны потенциальные ингибиторы экспрессии REDD1: модуляторы сигнального пути PI3K/Akt/mTOR Wortmannin, LY294002 и AZD8055. Задачей данной работы являлось оценка возможности использования данных соединений в терапии гемобластозов для повышения ее безопасности и эффективности. Было показано, что цитотоксический эффект дексаметазона (Dex) не снижается при комбинации с данными соединениями; для LY294002 и Dex был показан синергизм цитотоксического действия, что согласовалось с индукцией апоптоза. Подавление базальной и Dex-индуцированной экспрессии REDD1 наблюдали после обработки всеми исследуемыми соединениями на уровне белка и мРНК. Все соединения подавляли фосфорилирование GR и его ядерную транслокацию, снижали степень запуска транс-активации, не затрагивая или усиливая транс-репрессию. LY294002 подавлял рост ксенографтов лимфомы *in vivo*. Снижение побочных эффектов Dex при комбинации с LY294002 было показано на модели GC-индуцированного остеопороза *in vivo*. В частности, повышенное соотношение RANKL/OPG, ассоциированное со активацией остеокластов, наблюдали в образцах от животных, получавших дексаметазон. LY294002 способствовал снижению этого показателя до контрольного уровня. Таким образом, данная работа является подтверждает гипотезу об ингибировании экспрессии REDD1 как нового подхода к подавлению побочных эффектов GC.

Работа поддержана грантом РНФ 17-75-20124.

ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

А.М. Щербаков[1], В.В.Татарский[1,2], Е.И. Михаевич[1], В.А. Шатская[1], М.А. Ястребова[2]
[1]НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ; [2]Институт биологии гена, Москва, Россия

Гормональная терапия является одним из самых успешных подходов в послеоперационном лечении рака молочной железы, но ее применение осложнено развитием резистентности. Цель: исследование механизмов гормональной резистентности и поиск путей к ее преодолению. Клетки рака молочной железы MCF-7 получены из коллекции ATCC. Антипролиферативная активность измерена MTT; экспрессию сигнальных белков анализировали с помощью иммуноблоттинга. С помощью длительного культивирования в течение 7 месяцев клеток рака молочной железы MCF-7 с 5 мкМ тамоксифена была получена сублиния MCF-7/TR. Клетки MCF-7/TR утратили чувствительность к антипролиферативному действию тамоксифена, более того в низких дозах тамоксифен стимулировал их пролиферацию. Был проведен поиск препаратов для ингибирования роста резистентной культуры клеток. Оказалось, что рост MCF-7/TR эффективно ингибируется цисплатином и доксорубицином. Сравнительный анализ выявил, что MCF-7/TR более чувствительны к этим препаратам, чем MCF-7. Доксорубицин восстанавливал чувствительность клеток MCF-7/TR к тамоксифену. В MCF-7/TR выявлено увеличение экспрессии Cyclin D1 и p27, тогда как экспрессия p21 и p53 практически не изменялась. Формирование перекрестной резистентности достаточно частый феномен в онкологии, осложняющий терапию. Тем не менее существуют случаи увеличения чувствительности резистентных форм рака к другим препаратам. В полученной резистентной к тамоксифену линии клеток выявлена высокая чувствительность к препаратам других классов, что может быть интересно для дальнейших клинических исследований. Получена новая сублиния клеток рака молочной железы с резистентностью к тамоксифену, при этом демонстрирующая высокую чувствительностью к доксорубицину и цисплатину. В резистентных клетках выявлено значительное увеличение регуляторов клеточного цикла, Cyclin D1 и p27. Экспрессия опухолевого супрессора p53 не изменялась в резистентных клетках.

Поддержано средствами РФФИ, проект 18-29-09017.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИРУЮЩИЕ BCL-2 БЕЛКИ, КАСПАЗ-ЗАВИСИМЫМ ПУТЕМ АКТИВИРУЮТ ПКА В ТРОМБОЦИТАХ

В.С. Шпакова, С.П. Гамбарян, Н.И. Рукояткина
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Тромбоцитопения и нарушение активации тромбоцитов являются частыми побочными эффектами противоопухолевой терапии. Мы исследовали влияние разных ингибиторов антиапоптотических BCL-2 белков (WEHI-539, ABT-737, обатоклакс и госсипол) на функциональную активность тромбоцитов. При этом только WEHI-539 и ABT-737 обладают высокой аффинностью к BCL-XL белку, который является основным антиапоптотическим белком тромбоцитов. Исследование проводилось на тромбоцитах крови человека, в работе использовались метод проточной цитометрии и вестерн блот анализ. Обатоклакс и госсипол уже через 10 мин вызывали экстернализацию фосфатидилсерина (ФС) на поверхности тромбоцитов, но не влияли на активность каспазы 3, что указывает на возникновение прокоагулянтного состояния в тромбоцитах. ABT-737 и WEHI-539 вызывали каспаз-зависимый апоптоз тромбоцитов через 1 ч после введения. При этом обатоклакс, госсипол, ABT-737 и WEHI-539 блокировали активацию интегрина αIIbβ3, вызванную TRAP-6, что совпадало по времени с возникновением апоптоза и прокоагулянтного состояния тромбоцитов. Главные ингибирующие системы в тромбоцитах связанны с запуском синтеза аденилат- и гуанилатциклазами (АЦ и ГЦ) циклических нуклеотидов и последующей активацией протеинкиназ A и G (ПКА и ПКG). Одним из основных субстратов ПКА и ПКG в тромбоцитах является белок VASP (Vasolidator-stimulated phosphoprotein), который фосфорилируется ими по двум сайтам (S239 и S157). ABT-737 и WEHI-539, в отличие от госсипола и обатоклакса, вызывали фосфорилирование VASP, что свидетельствует об активации ингибирующих систем в тромбоцитах. Ингибирование АЦ и ГЦ не блокировало фосфорилирование VASP, вызванное WEHI-539 и ABT-737, что указывает на независимую от АЦ и ГЦ активацию ингибиторных путей в тромбоцитах. Однако действие WEHI-539 и ABT-737 блокировалось введением ингибиторов ПКА и каспазы 3. Из полученных данных следует, что только высокоаффинные ингибиторы BCL-XL белка вызывают апоптоз и каспаз-зависимым путем активируют ПКА в тромбоцитах, блокируя при этом их активацию. Эти данные свидетельствуют о наличии нового, неканонического пути активации ПКА в апоптотической клетке.

Работа поддержана грантом КОМФИ № 17-00-00141 (17-00- 00139).

ЭФФЕКТЫ МИКРОГРАВИТАЦИИ И ФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ: СХОДНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИЛИ ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ

Л.Б. Буравкова
ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Длительные космические полеты вызывают комплекс неблагоприятных изменений в организме человека. Несмотря на использование средств профилактики (в том числе, интенсивных физических нагрузок) у космонавтов и астронавтов развиваются атония и атрофия мышц, недостаточность сердечно-сосудистой системы, остеопения и др. Все эти изменения, напоминающие возрастные физиологические сдвиги, наступают у здорового человека в условиях микрогравитации довольно быстро – в течение нескольких месяцев. То есть адаптация к отсутствию гравитации приводит к симптоматике старения, которая компенсируется после возвращения на Землю. В настоящее время накапливаются данные об индивидуальных различиях в скорости развития и восстановления функциональной дисфункции различных физиологических систем после космических полетов продолжительностью 6 - 14 месяцев. Перспектива межпланетных полетов ставит вопрос о пороговых значениях гравитации, ниже которых основные физиологические системы будут терять свой функциональный потенциал по аналогии со старениями. В настоящий момент этот порог равен 10^{-5} G. Кроме этого практически ничего не известно о влиянии микрогравитации на продолжительность жизни организмов различного уровня организации, включая млекопитающих.

Важную роль в процессах старения принадлежит клеточному резерву организма – прогениторным клеткам, которые участвуют в регенеративных/репаративных процессах всех физиологических систем. С возрастом их число уменьшается, и снижается регенеративный потенциал. Более того, их паракринный спектр при репликативном старении становится провоспалительным, нарушая тканевой гомеостаз и приводя к появлению онкогенных ниш. Мезенхимальные стволовые/стромальные клетки являются механочувствительными, и поэтому отсутствие гравитационного стимула вызывает серьезные изменения функционального статуса МСК. Многие сдвиги являются обратимыми, например, реорганизация цитоскелета и экспрессия молекул адгезии. Однако, модификация синтезируемого матрикса и дифференцировочный потенциал могут привести к необратимым изменениям функциональных свойств прогениторных клеток и тканевых ниш. Это потребует увеличения периода восстановления как исходной структуры тканевой ниши, так и регенеративных свойств мезенхимальных стромальных клеток. *Работа выполнена при поддержке темы № 65.3 Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН*

ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ И СОЗДАНИИ БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ

Е.В. Загайнова[1,2], А.В. Мелешина[1], С.В. Родимова[1], В.В. Дуденкова[1,2], М.А. Сироткина[1], Э.Б. Дашинимаев[3], Е.А. Воротеляк[3], М. Куимова[4]
[1]Институт биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород; [2]Институт биологии и биомедицины, Нижегородский университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; [3]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия; [4]Imperial College, London, England

В настоящее время успешно проводятся доклинические и клинические исследования биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), включающих плюрипотентные, мультипотентные или зрелые (дифференцированные) клетки, а также на их основе реализуется редактирование генома, восстановление утраченных функций органов и тканей, создание искусственных органов. Однако полноценное внедрение БМКП в клиническую практику требует проведения комплексной оценки качества, специфической активности, безопасности. Методы оценки должны быть точными, неповреждающими живые клетки и без

дополнительных контрастов. Остается актуальным анализ эффективности новых технологий запуска дифференцировки мультипотентных и плюрипотентных стволовых клеток (СК) в определенный функционально активный клеточный тип. Новыми параметрами оценки степени дифференцировки могут выступать метаболический статус, вязкость мембраны, ультраструктура цитоскелета. Флуоресцентная микроскопия и томография с временным разрешением (FLIM) открывают широкие возможности для неинвазивного и длительного наблюдения клеток. С использованием FLIM по изменению времени жизни флуоресценции НАД(Ф)Н были продемонстрированы метаболические перестройки от гликолиза к окислительному фосфорилированию в СК при дифференцировке. При исследовании мембранной вязкости СК с помощью FLIM и мембранного ротора показано, что изменения данного показателя при дифференцировке предшествуют изменению уровня поверхностных маркеров, что можно использовать для ранней оценки выхода клеток из плюрипотентного состояния. Актиновые волокна цитоскелета при дифференцировке СК тоже имеют характерную перестройку: при нейральной дифференцировке – звездчатое расположение нитей, при эпидермальной – плотные тяжи у клеточных контактов. При разработке БМКП - эквивалентов кожи, проведена неинвазивная оценка их качества и структуры как до, так и после трансплантации. Оптической когерентной томографией и FLIM выявлены реорганизация коллагенового матрикса и метаболические изменения в СК дермальной папиллы при их культивировании. А также показана эффективность восстановления структуры кожи и микроцирккуляции после трансплантации БМКП реципиенту. *Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №17-75-20178).*

ПОЛЯРИЗАЦИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАК СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

Е.С. Зубкова, И.Б. Белоглазова, Е.И. Ратнер, Е.В. Парфенова, М.Ю. Меньшиков
НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва, Россия

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) обладают значительным потенциалом для использования в регенеративной медицине. Вместе с тем возможности применения МСК в лечении патологических состояний существенно ограничены их фенотипической и функциональной гетерогенностью. Существующие подходы к улучшению терапевтических свойств донорских МСК связаны с их генетической модификацией, прекондиционированием (эффект гормезиса) и рядом других методов. Сравнительно недавно было показано, что в результате стимуляции toll-like рецепторов (TLR) их лигандами МСК приобретают различные фенотипы: после активации TLR4 - провоспалительный фенотип (МСК1), а после активации TLR3 происходит поляризация в противовоспалительные МСК2. Однако, следует признать, что на данный момент нет ясных критериев деления МСК на МСК1 и МСК2, а также не изучена их физиологическая роль. Кроме того, неизвестно, являются ли предполагаемые фенотипы МСК1 и МСК2 искусственно индуцируемыми или же МСК могут поляризоваться и в организме. Возможность поляризации МСК под действием «классических» про-и противовоспалительных цитокинов также практически не изучена. Мы провели сравнительный анализ влияния на функциональные свойства МСК жировой ткани лигандов TLR3/4 и цитокинов - TNFα, IL-4 и IL-17. С помощью ПЦР было изучено изменение экспрессии мРНК ряда репортерных генов после поляризации МСК. Методом shotgun-протеомики было проведено сравнение белковых экспрессионных профилей МСК. На основании полученных данных были выявлены дифференциально экспрессирующиеся белки, которые могут быть, в перспективе, потенциальными маркерами про- и противовоспалительных фенотипов МСК. Кроме того, мы изучили влияние поляризации на пролиферацию МСК, а также на их проангиогенные свойства на модели ангиогенеза in vitro. Мы показали, что среди всех сравниваемых факторов, только TNFα оказывал стимулирующее действие на пролиферацию МСК. Изменение иммуномодулирующих свойств МСК мы оценивали по влиянию кондиционированных сред на поляризацию макрофагов в M1 и M2 фенотипы. Изучение поляризации МСК имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение в связи с возможностью получения фенотипически однородных МСК с более предсказуемыми свойствами.

Проект РФФИ №18-015-00398-а, и НИР Гос. задания МЗ РФ, тема №125

СТИМУЛЯЦИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КРОВОСНАБЖЕНИЯ И ИННЕРВАЦИИ ИШЕМИЗИРОВАННЫХ МЫШЦ ЗАДНЕЙ КОНЕЧНОСТИ МЫШИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ ИЗ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ (МСК ЖТ), ГИПЕРПРОДУЦИРУЮЩИХ ГЕПАТОЦИТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА (HGF)

Ю.Д. Молокотина, М.А. Болдырева, И.Б. Белоглазова, Е.С. Зубкова, Е.В. Парфенова
НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва, Россия

Разработка методов клеточной терапии, направленных на оптимизацию существующих способов трансплантации клеток с целью повышения их жизнеспособности, признается одним из наиболее перспективных направлений регенеративной медицины. Использование клеточных пластов (КП) — минимальных тканеинженерных конструкций, состоящих из клеток и нарабатываемого ими матрикса, является простым и эффективным способом трансплантации клеток в область повреждения. Этот метод доставки обеспечивает более длительную сохранность, и, следовательно, паракринную активность клеток по сравнению с введением их в виде суспензии. Эффективность клеточной терапии может быть дополнительно повышена с помощью генетической модификации клеток. Широкий спектр действия HGF, который обладает ангиогенной, антифиброзной, антивоспалительной и нейропротекторной активностью, обеспечивает ему центральное место среди факторов, комплексно воздействующих на процессы регенерации. В данной работе была оценена эффективность функционального и морфологического восстановления ишемизированной конечности мыши при трансплантации КП из МСК ЖТ-HGF. МСК ЖТ-HGF мыши были получены с помощью модификации аденоассоциированным вирусным вектором, несущим ген HGF мыши. В экспериментах *in vitro* на моделях ангиогенеза и эксплантов спинальных ганглиев показано, что модификация МСК ЖТ HGF усиливает ангиогенные и нейротрофические свойства клеток. Ранее нами было показано, что при моделировании ишемии задней конечности мыши происходит нарушение иннервации мышц в результате их некроза, исходя из чего, данная модель была использована для оценки ангиогенных и нейротрофических свойств КП *in vivo*. Трансплантация КП из МСК ЖТ-HGF наиболее эффективно

стимулировала восстановление перфузии, ангио-артериогенез и иннервацию ишемизированной конечности мыши по сравнению с введением суспензии того же количества клеток или трансплантации КП из немодифицированных МСК. Полученные результаты указывают на перспективность использования трансплантации КП из МСК ЖТ-HGF при патологиях, в которых недостаточность кровоснабжения сочетается с нарушением иннервации. В частности, у больных сахарным диабетом, при котором стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей сочетается с диабетической нейропатией.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00430.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ РЕЦЕПТОРА УРОКИНАЗЫ И EGFR В ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ

К.Д. Рысенкова[1,2], Е.В. Семина[1,2], П. С. Климович[1], К.А. Рубина[2], В.А. Ткачук[1,2]
[1]Лаборатория молекулярной эндокринологии НМИЦ Кардиологии МЗ РФ; [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Урокиназная система (урокиназа uPA и ее рецептор uPAR) помимо регуляции фибринолиза ремоделирует внеклеточный матрикс, облегчая миграцию клеток сосудов и регенерацию нервов. Ранее мы показали, что урокиназная система не только способствует регенерации нервов, но и впервые обнаружили навигационную функцию uPAR в росте аксонов. Несмотря на эти данные, остается открытым вопрос о молекулярных механизмах uPAR-опосредованного роста аксонов, пролиферации и дифференцировки нейронов. В качестве модели мы использовали линейные клетки Neuro2a. Используя CRISPR/Cas9 и плазмидную трансфекцию кДНК uPAR, мы получили Neuro2a с нокаутом гена uPAR (KO-uPAR) и его гиперэкспрессией (uPAR↑). Оказалось, что экспрессия uPAR определяет скорость пролиферации Neuro2a: KO-uPAR снижает, а uPAR↑ стимулирует ($p<0,001$) пролиферацию Neuro2a. Известно, что uPAR способен латерально взаимодействовать с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), модулируя его сигнальные эффекты в нейронах, опосредующие их пролиферацию и дифференцировку. Поэтому далее мы оценили активацию EGFR-зависимой внутриклеточной сигнализации с участием pERK1/2 в KO-uPAR и uPAR↑ клетках. Мы обнаружили, введение ингибитора EGFR снижает уровень pERK1/2 в контрольных и uPAR↑ клетках в 7 и 9,5 раз, соответственно, однако в KO-uPAR клетках ингибитор не оказывает влияния на уровень pERK1/2. При анализе длины нейритов мы обнаружили, что уже через 24 ч подавления EGFR наибольшая длина нейритов наблюдалась в uPAR↑ клетках ($p<0,05$) по сравнению с контрольными и KO-uPAR клетками. Более длительное подавление активности EGFR (120 ч) индуцировало рост нейритов во всех типах клеток, что можно объяснить запуском дифференцировки Neuro2a. Тем не менее, наибольшая длина нейритов наблюдалась в KO-uPAR клетках. Эти результаты говорят о том, что при нокауте uPAR способность к дифференцировке у Neuro2a клеток сохраняется, однако меняется характер роста нейритов, который начинается позднее и выражен только при подавлении активности EGFR. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что экспрессия uPAR опосредует пролиферацию и дифференцировку в Neuro2a клетках с участием тирозинкиназы EGFR и его нисходящего сигнального посредника ERK1/2.

Исследование выполнено за счет грантов РНФ (проект №19-75-30007) и РФФИ (проект №17-04-00386).

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЛИМБА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ

Ю.И. Хорольская[1], О.И. Александрова[1], Г.А. Писугина[1], А.В. Безушко[2], Н.А. Михайлова[1], М.И. Блинова[1]
[1]Институт цитологии РАН; [2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Лечение заболеваний и повреждений глаза, при которых затруднена или вообще невозможна регенерация роговицы, приводящих в исходе к значительному снижению остроты зрения и слепоте, является актуальной проблемой современной медицины. Из-за гибели стволовых клеток роговичного эпителия вследствие различных патологических состояний глазной поверхности развивается синдром лимбальной недостаточности. Существующие на сегодняшний день методы восстановления прозрачности роговицы во многих случаях оказываются неэффективными, поэтому встает необходимость поиска альтернативных подходов. Последнее время рассматривается возможность реэпителизации роговицы посредством применения клеточных технологий на основе стволовых клеток из различных источников. Физиологическое восстановление эпителия роговицы осуществляется за счет лимбальных стволовых клеток (ЛСК), таким образом именно они представляются одним из наиболее перспективных источников клеточного материала. Однако до сих пор не существует единой системы идентификации данной клеточной популяции.

В ходе работы из фрагментов лимба были выделены гетерогенные популяции стволовых клеток лимба (ЛСК) человека и кролика. Выделенные из ткани лимба ЛСК были охарактеризованы по основным стволовым маркерам и маркерам дифференцировки (p63α, ALDH3A1, ABCB5, ABCG2, PAX6, Integrin β1, коннексин 43, инволюкрин и цитокератины 3/12, 14, 15, 19).

На модели лимбальной недостаточности у кроликов было показано, что применение ЛСК в комплексе с коллагеновым скаффолдом приводит к восстановлению многослойного плоского эпителия роговичного типа. В контроле, где ЛСК не были внесены в коллагеновый гидрогель, восстановление эпителия вероятно протекало за счет нарастающего конъюнктивального эпителия, в таком случае восстановить прозрачность не удавалось.

Нам удалось получить стабильную популяцию ЛСК, обладающую высокой пролиферативной активностью, поддающуюся криоконсервации. Было показано, что данная популяция способствует формированию нормального роговичного эпителия *in vivo* на модели лимбальной недостаточности у кроликов.

МСК – ОРГАНИЗАТОР СОСУДИСТОЙ СЕТИ

И.Б. Белоглазова[1], Е.С. Зубкова[1], К.В. Дергилёв[1], В.В. Степанова[3], Е.И. Ратнер[1], М.А. Болдырева[1], Е.К. Шевченко[1], Е.В. Парфёнова[1,2]
[1]НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва; [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия; [3]Университет Пенсильвании, Филадельфия, США

Регенерация поврежденной ткани обеспечивается за счёт быстрого восстановления кровоснабжения в зоне повреждения. Формирование сосудистой сети происходит при взаимном участии эндотелиальных (ЭК) и мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Диалог между ЭК и МСК играет важную роль в ангиогенезе и включает в себя как взаимное паракринное воздействие, так и прямые межклеточные контакты. Целью нашей работы было исследование данного межклеточного взаимодействия, на начальной стадии ангиогенеза (первые два дня). Мы использовали 2х мерную модель сокультивирования МСК и ЭК на непокрытом пластике. Мы обнаружили, что МСК обеспечивают благоприятную среду для формирования ЭК сосудо-подобной сети (СПС) посредством синтеза внеклеточного матрикса (ВМ) и секреции ряда ростовых факторов и протеолитических ферментов. Образование СПС происходило только после формирования ВМ, к тому моменту, как были сформированны полноценные фибронектиновые волокна. Блокирование ряда интегринов показало, что ингибирование интегриновой субъединицы av(CD51), отвечающей за взаимодействие с витронектином полностью подавляло образование СПС. Кроме того, эндотелиальные клетки не образовывали СПС в отсутствие прямых контактов с МСК даже при наличии ВМ. Одним из важных регуляторов взаимодействия между соседними клетками является Notch сигналинг. Мы обнаружили, что при сокультивировании ЭК и МСК происходит регуляция экспрессии компонентов Notch сигналинга в обоих типах клеток. Добавление антител к CD51 в монокультуре ЭК приводило к повышению уровня экспресии мРНК таких участников Notch сигналинга как Dll4, Jagged1, Notch 1, Notch 4, а также VEGFR1 и неинтегринового рецептора витронектина – uPAR, который является рецептором протеазы - uPA, принимающей активное участие в ремоделировании ВМ. Ингибитор Notch-сигналинга (Compound E) подавлял только экспрессию Dll4,и не оказывал значительного влияния на экспрессию мРНК uPAR, VEGFR2, VEGFR1, uPA или PAI-1. Полученные данные говорят о том, что витронектин, вероятно, является одним из триггеров запускающих ангиогенез через регуляцию экспрессии компонентов Notch сигналинга, а также системы протеолиза.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-015-00511.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОСКАФФОЛДОВ В МЕДИЦИНЕ

Н.А. Малиновская, И.А. Ферко, К.О. Шишелова, Ю.А. Панина, А.Б. Салмина
Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; НИИ молекулярной медицины и патобиохимии; Красноярск, Россия

Лечение дефектов тканей в результате развития заболеваний, механических или хирургических травм, аномалий развития, продолжает оставаться актуальной медицинской и социальной проблемой, поэтому регенеративная медицина является перспективным междисциплинарным направлением для разработки новых методов лечения заболеваний человека. Биоскаффолды – трехмерные матрицы, аналог межклеточного матрикса, обеспечивают механический каркас для закрепления и роста клеток (Ma P.X., 2004; Кузнецова Д.С. и др., 2014; Mittra J. et al., 2015; Chen L. et al., 2018). Цель исследования – изучение применения биоскаффолдов в медицине. Биоскаффолды могут использоваться для получения имплантатов костей, хрящей, скелетных мышц и мягких тканей (Новочадов В.В., 2013; Sajesh K.M. et al., 2013; Садовой М.А. и др., 2014; Sicari B.M. et al., 2015; Velasco M.A. et al., 2015; Abbas M. et al., 2018; Chen L. et al., 2018), в том числе в стоматологии (Yu N. et al., 2018; Lin Y. et al., 2019), для создания нервных клеток, пригодных для трансплантации (Королева А.В. и др., 2016), разработки биоабсорбируемых сосудистых эндопротезов (Шугуев З.Х. и др., 2017), для направленной дифференцировки кардиомиоцитов (Ciocci M. et al., 2017), ларинготрахеальной реконструкции (Sheyn A. et al., 2014), регенерации печени (Yang W. et al., 2019), восстановления фертильности у женщин за счет восстановления эндометрия (Xin L. et al., 2018), при восстановлении пролапса влагалища (Liang R. et al., 2017), реконструкции уретры при недержании мочи (Simões I.N. et al., 2017). Кроме того, они используются в комплексной терапии легочной гипертензии (Schmuck E.G. et al., 2019), болезни Альцгеймера (Khalid S. et al., 2018), для укрепления брюшной стенки при восстановлении грыжи пищевода (Sawyer M.A.J., 2018), для изучения роста клеток в культуре *in vitro* как модели для исследований (Salim M.S. et al., 2019) и для последующей персонализованной терапии в онкологии (Li R. et al., 2015; Nayak B. et al., 2019). Таким образом, биоскаффолды – трехмерный каркас для клеток, который можно применять для восполнения дефектов различных тканей во многих областях медицины.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых - докторов наук (МД-3923.2019.7).

СЕКРЕТОРНЫЙ ФЕНОТИП МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕПЛИКАТИВНОМ СТАРЕНИИ

А.Ю. Ратушный, Л.Б. Буравкова
Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) являются малодифференцированными прогениторами, поддерживающими во взрослом организме процессы регенерации и обновления тканей, что делает их перспективным инструментом в области регенеративной медицины. Свои функции МСК выполняют, в основном, благодаря секреции широкого спектра различных биологически активных медиаторов. Тем не менее, при активации клеточного старения паракринный профиль значительно изменяется. При этом секреторный фенотип, ассоциированный со старением (SASP), может значительно различаться в зависимости от типа клеток и способа индукции старения. Цель нашего исследования заключалась в оценке изменений секреторной активности МСК при репликативном старении. Состояния репликативного старения МСК, выделенных из жировой ткани человека, достигали при помощи длительного пассирования (более 20 пассажей). На поздних пассажах

клетки обладали сниженной пролиферативной активностью и жизнеспособностью. При этом отмечено увеличение размера МСК и повышение доли клеток с активной β-галактозидазой (SA-β-gal). Данные признаки указывают на достижение клеточного старения. При помощи панели мультиплексного анализа «Human cytokine/chemokine panel 1» (Merck) и дот-блотов (R&D) была изучена кондиционированная среда, полученная от МСК ранних и поздних пассажей. Показано, что среди более 40 проанализированных цитокинов наиболее представленными являются провоспалительные интерлейкины - IL-6, IL-8 и хемокины – MCP-1, GRO1 (CXCL1). На поздних пассажах концентрация данных цитокинов в среде значительно повышается. Также отмечено повышение концентрации более десятка других интерлейкинов, хемокинов и факторов роста. Наиболее значительные изменения показаны по хемокину CCL5 (более чем в 5 раз), играющему важную роль в рекрутировании лейкоцитов в область воспаления. Таким образом, репликативное старение приводит преимущественно к повышению паракринной активности МСК человека. В частности, показано значительное усиление продукции воспалительных цитокинов. Данные указывают, что старые МСК могут быть одним из элементов, поддерживающих хроническое воспаление и способствующих развитию заболеваний, ассоциированных со старением. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00150.*

ЭФФЕКТЫ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ИММУНОМОДУЛЯТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

П.И. Бобылёва, Е.Р. Андреева, Л.Б. Буравкова
Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

К настоящему моменту в ряде доклинических и клинических исследований показана эффективность применения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) при терапии аутоиммунных заболеваний. Сложность для использования МСК создаёт их гетерогенность: обнаружены различия в пролиферативной, колониеобразующей активности МСК, дифференцировочном потенциале, уровне АФК. В то же время, влияние функционального состояния МСК на иммуномодуляторные свойства остаётся малоизученным. В данной работе рассматривается влияние регуляции функционального статуса МСК, связанного с изменением уровня АФК, на метаболическую и иммуномодуляторную активность МСК при взаимодействии с иммунными клетками. Скрининг, проведённый на 1-ом этапе, продемонстрировал эффективность 16 ч инкубации с антиоксидантом Тирон для снижения уровня АФК в МСК и гипоксического стресса (1% O_2) с последующей реоксигенацией для повышения уровня АФК. На 2-ом этапе осуществляли прекондиционирование МСК разных линий для индукции/ингибирования АФК, после чего в течение суток МСК сокультивировали с ФГА-активированными аллогенными мононуклеарами периферической крови (МНК), через полупроницаемую мембрану трансвелл. Окрашивание специфическими флуоресцентными зондами выявило, что МНК стимулировали повышение уровня АФК в МСК. Обнаружено разнонаправленное изменение трансмембранного потенциала митохондрий МСК в зависимости от линии клеток после индукции/ингибирования АФК и дальнейшего сокультивирования с МНК. Метаболическая активность МСК, оцененная по способности восстанавливать краситель Alamar Blue, практически не менялась. В МСК после индукции АФК и взаимодействия с МНК уменьшалась лизосомальная активность. Регуляция АФК в МСК способствовала некоторому снижению экспрессии маркёров активации CD25, CD69 и HLA-DR на МНК, но при этом наблюдалась тенденция к повышению пролиферативной активности МНК. Таким образом, модуляция уровня АФК в МСК может влиять на лизосомальный компартмент МСК в условиях взаимодействия с МНК, в зависимости от особенностей клеточной линии - изменять активность митохондрий, а также регулировать активацию МНК в результате взаимодействия с МСК.

Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации МК-2976.2018.4

НАВИГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА В РОСТЕ АКСОНОВ

П.С. Климович[1,2], Е.В. Семина[1,2]
[1]НМИЦ кардиологии, Институт экспериментальной кардиологии МЗ РФ, Москва, [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины Москва, Россия

Известно, что урокиназа (uPA) и ее рецептор (uPAR) стимулируют рост аксонов и регенерацию нервов. Ранее мы показали, что uPAR регулирует траекторию роста и ветвление аксонов. В данной работе изучали навигационные свойства uPAR в росте аксонов. Для этого использовали разработанную ранее эксплантную модель спинального ганглия (СГ) мыши ex vivo. СГ от мышей дикого типа (WT), нокаутных по гену урокиназы (uPA-/-) и урокиназного рецептора uPAR (uPAR-/-) помещали в матригель и оценивали площадь роста нейритов. Обнаружено, что у uPA-/- мышей площадь роста нейритов в 1,8 раз больше, чем у WT ($p<0,05$). Показано, что экспрессия uPAR в отсутствие uPA выше; возможно, uPAR обладает собственными стимулирующими эффектами на рост нейритов. Известно, что связывание uPA вызывает протеолиз и появление растворимой формы uPAR (suPAR), поэтому далее мы оценили направление роста нейритов по градиенту suPAR. СГ от WT и uPA-/- мышей высаживали в матригель и в противоположную сторону вносили клетки HEK293, экспрессирующие suPAR. Оказалось, что suPAR в 3 раза увеличивает площадь нейритов по сравнению с контролем (БСА) ($p<0,05$) в обеих группах, что предполагает стимулирующее влияние suPAR на рост нейритов, даже в отсутствие uPA. Известно, что хемокиновые рецепторы FPRL опосредуют навигационные свойства uPAR, поэтому далее мы оценили солокализацию uPAR и FPRL1 в нейронах, выделенных из СГ. С использованием конфокальной микроскопии мы обнаружили, что uPAR и FPRL1 экспрессируются и солокализуются не только в телах нейронов, но и на конусе роста. Для оценки роли FPRL1 в suPAR-зависимом росте нейритов мы провели ингибиторный анализ с использованием пертуссис токсина, блокирующего внутриклеточную сигнализацию FPRL1. Чтобы исключить эффекты эндогенного uPAR использовали СГ uPAR-/- мышей. Оказалось, что блокирование FPRL1 в 2 раза снижает рост нейритов, вызванный действием suPAR ($p<0,05$). Таким образом, мы впервые показали, что uPAR обладает навигационными свойствами в отсутствие uPA. Мы предполагаем, что механизм участия uPAR в росте аксонов обусловлен взаимодействием с рецептором FPRL1, который экспрессируется на конусах растущих аксонов и солокализуется при этом с uPAR. *Исследование выполнено за счет грантов Российского научного фонда (проект №19-75-30007) и РФФИ (проект номер 17-04-003).*

КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ПЕРФУЗИЯ МИОКАРДА ДО И ПОСЛЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Д.З. Иргашева, Ф.А. Шукуров
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Изучению роли стволовых клеток в регенерации тканей посвящено немало исследовательских работ. Однако многие процессы, лежащие в основе физиологической регуляции направленной дифференцировки стволовых клеток, остаются неизученными. Целью исследования явилось изучить основных показателей кардиогемодинамики и перфузии миокарда у больных ишемической болезнью после терапии стволовыми клетками. Нами исследовано 30 пациентов мужского пола, после получения информированного согласия в соответствии с правилами пересмотренного протокола Хельсинки: 15 больных составили контрольную группу, которая была пролечена по стандартному протоколу лечения; другим 15 больным было проведено клеточная терапия стволовыми клетками CD-133^{+} сепарированных из костного мозга самих пациентов. Забор костного мозга производилось стандартным проколом грудины под местной анестезией. Стволовые клетки CD133^{+} были изолированы от других клеток центрифугированием в градиенте плотности Ficoll с иммуно-магнитным сепарированием и были введены внутриартериально в коронарные артерии пациентам во время коронарографии в средней дозе 5 мл суспензии, содержащей 0,8-1,5 миллиона клеток. Клиническое обследование включало ЭКГ-обследование в 12 общепринятых отведениях, измерение фракции выброса из левого желудочка, ударного объема крови и конечного диастолического объема. Восьми пациентам из 15 основной группы проведена сцинтография миокарда для оценки динамики перфузии миокарда до и после клеточной терапии. Результаты клинического обследования больных обнаружили положительную динамику через 3 и 6 месяцев лечения в обеих группах пациентов. Основные показатели кардиогемодинамики, зарегистрированные до и через 6 месяцев после внедрения аутологичных стволовых клеток показывают, что фракция выброса из левого желудочка через 6 месяцев после трансплантации стволовых клеток существенно и достоверно повысилась. Аналогичная динамика отмечалась и с конечным диастолическим объемом левого желудочка, которая имела явную тенденцию к нормализации. При этом ударный объем крови не претерпел существенных изменений на всем протяжении лечения. Согласно данным сцинтографии до и после клеточной терапии динамика перфузии миокарда существенно изменяется в положительную сторону при трансплантации аутологичных стволовых клеток CD133^{+}.

МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ И ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ ТРОМБОЦИТОВ

С.П. Гамбарян
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Прокоагулянтные и апоптотические тромбоциты характеризуются рядом общих черт, таких как экстернализация фосфатидилсерина (ФС), падение митохондриального потенциала, образование микрочастиц и т. д. Основные ингибиторные процессы в тромбоцитах опосредованы активностью протеинкиназ A (ПКА) и G (ПКG), однако оставалось неясным, способны ли ПКА и ПКG ингибировать апоптоз и/или прокоагулянтное состояние тромбоцитов. Исследование проводилось на отмытых тромбоцитах человека; образование прокоагулянтных тромбоцитов вызывали воздействием сильных активаторов (комбинация тромбин/конвульксин, Thr/Cvx), апоптоз в тромбоцитах индуцировали введением высокоаффинных ингибиторов BCL-XL белка (ABT-737 или WEHI-539). Введение Thr/Cvx приводило к иммобилизации внутриклеточного Ca^{2+}, активации интегринов αIbβ3 и экстернализации ФС, не сопровождающейся активацией каспазы 3 в тромбоцитах. При этом активация ПКА или ПКG, вызванная форсколином или донором NO, соответственно, приводила к ингибированию как активационных событий, так и экстернализации ФС. В человеческих тромбоцитах, преинкубированных с ингибитором аденилатциклазы (SQ) или ингибитором гуанилатциклазы (ODQ), ингибиторный эффект ПКА/ПКG элиминировался, что свидетельствует об АЦ/цАМФ/ПКА и ГЦ/цГМФ/ПКG – опосредованном блокировании прокоагулянтного состояния. ABT-737 и WEHI-539 индуцировали каспаз-зависимый апоптоз тромбоцитов и экстернализацию ФС без увеличения концентрации внутриклеточного Ca^{2+}. В отличие от прокоагулянтных тромбоцитов, активация ПКА/ПКG ингибиторной системы не приводила к блокированию экстернализации ФС, опосредованной активацией каспазы 3. Более того, активация каспазы-3 приводила к фосфорилированию белка VASP, который свидетельствует об активации ПКА/ПКG ингибиторной системы. Из полученных данных следует, что активация ПКА/ПКG ингибирует прокоагулянтную активность и не влияет на каспаз-зависимый апоптоз тромбоцитов. Более того, при запуске апоптоза в тромбоцитах происходит активация ПКА/ПКG ингибиторной системы. *Работа поддержана грантом КОМФИ № 17-00-00141 (17-00- 00139).*

ПРОГЕНИТОРНЫЕ КЛЕТКИ, РАСПОЛОЖЕННЫЕ В ТИПИЧНЫХ МЕСТАХ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА, РЕАГИРУЮТ НА АНГИОТЕНЗИН II

А.В. Балацкий[1], П.А. Тюрин-Кузьмин[2], В.С. Попов[2], М.Н. Балацкая[2], Н.И. Калинина[2], В.А. Ткачук[1,2]
[1]Медицинский научно-образовательный центр и [2]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Гетерогенность клеточного состава интимы артериальной стенки является важной причиной мозаичного формирования атеросклеротических поражений. При этом типы клеток, активность которых может обусловливать инициацию атеросклеротических поражений, остаются малоизученными. Недавние сообщения указывают на возможную роль субэндотелиальных мезенхимных прогениторных клеток в инициации атерогенеза [1]. Мы предположили, что такие клетки экспрессируют маркеры перицитов, поскольку известно, что перициты образуют кластеры под эндотелием и накапливают липиды [2]. Кроме того, нами было продемонстрировано, что среди прогениторных клеток есть небольшая популяция, способная отвечать изменением секреторной активности на ангиотензин II - мощный атерогенный фактор [3]. Целью работы было изучение иммунофенотипа прогениторных клеток интимы крупных сосудов, их распределения в сосудистой стенке и ответа на ангиотензин II. У мышей C57BL/6 дикого типа или несущих ген GFP под промотором нестина выделяли участки аорты от сердца до почечных артерий, замораживали для изготовления срезов или окрашивали целиком. Для окраски использовали антитела к маркерам перицитов: NG2, CD146 и PDGFRbeta, а также антитела к eGFP и к CD31. Реакцию на ангиотензин II оценивали при помощи

визуализации кальциевого ответа в отдельных клетках с последующей иммуноцитохимической идентификацией ответивших клеток. Мы показали, что нестин-позитивные клетки локализуются в адвентиции аорты, но не в субэндотелиальном слое. Мы обнаружили, что в бифуркациях аорты и ее ветвей, а также в устьях мелких сосудов расположены прогениторные клетки, несущие маркеры NG2, CD146 и PDGFRbeta. Эти клетки *in vitro* реагируют на ангиотензин II повышением внутриклеточного кальция. Таким образом, в субэндотелиальном слое аорты и крупных артерий имеется популяция мезенхимных прогениторных клеток, расположенных в типичных местах атерогенеза. Эти клетки реагируют на ангиотензин II и могут способствовать развитию атеросклероза путем мозаичного изменения их фенотипа в сосудистой стенке. *Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-015-00429.*

1. Roostalu U. et al. Circ Res. 2018;122(2):267-281.
2. Díaz-Flores L. et al. Histol Histopathol. 2009;24(7):909-69.
3. Sysoeva V. et al. Stem Cell Res. 2017;25:115-122.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕТЕРОГЕННОЙ СТРУКТУРЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБА И ЕЁ РОЛИ В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ОККЛЮЗИИ КРУПНЫХ СОСУДОВ У МЫШЕЙ

А.А. Якушева[1,2], Д.Ю. Нечипуренко[1,3], Н. Ресевеур[4], А. Мегалинский[1,3], А. Экли[4], Ф.И. Атауллаханов[1,2,3], П. Манжин[4], М.А. Пантелеев[1,2,3]
[1]Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; [2]Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН; [3]МГУ им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Москва, Россия; [4]Национальный институт здоровья и медицинских исследований, Страсбургский университет, Страсбург, Франция

При повреждении стенки сосуда оголяется эпителий, который запускает процесс роста сгустка фибрина и формирования агрегата тромбоцитов. На данный момент механизм агрегации тромбоцитов подробно описан, а динамика процесса тромбообразования исследована недостаточно. Используя три экспериментальные модели тромбоза: FeCl3-индуцированный тромбоз, тромбоз, вызванный механическим повреждением, и тромбоз, вызванный повреждением иголкой, мы показали, что процесс тромбообразования является трехфазным, включающим фазу быстрого роста, в результате которой формируется субокклюзивный тромб, фазу дезагрегации и фазу стабилизации, в результате которой остается небольшой тромб, полностью покрывающий место повреждения. Было показано, что тромб в конце эксперимента состоит из сильно активированных тромбоцитов и практически полностью заполнен фибрином. Мы исследовали влияние избыточного тромбообразования на начальных стадиях на работу плазменного звена свертывания. Объединяя методы компьютерного моделирования с экспериментальными, было показано ингибирующее действие потока на процесс генерации тромбина, а также защитные свойства временного субокклюзивного тромба, благодаря которому предотвращается вымывание фактора из места повреждения потоком, что позволяет достичь концентраций, при которых происходит формирование фибрина. С помощью экспериментальной модели тромбоцитопении была показана необходимость наличия субокклюзивного тромба для формирования фибрина. Также этот результат был подтвержден с помощью использования ингибиторов P2Y12 и αIIbβ3, которые вводились в конце первой фазы тромбообразования. В результате чего площадь тромбоцитарного патча значимо уменьшалась, а фибрин не нарабатывался, или его количество было значительно уменьшено. В результате было установлено, что формирование на начальных этапах субокклюзивных тромбов необходимо для корректной работы плазменного звена свертывания, так как они обеспечивают защиту места повреждения от ингибирующего действия потока.

МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАДИЦИОННОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

А.Ю. Прилепский, Е.Я. Анастасова, А.С. Дроздов, А.Н. Щекина, И.П. Дуданов, В.В. Виноградов
Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Международная лаборатория SCAMT, Санкт-Петербург, Россия

Огромные усилия направлены на улучшение ситуации вокруг лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в бионанотехнологии. Основной фокус нацелен на улучшение уже существующих лекарственных средств, предназначенных для терапии тромбозов, таких как препараты первого поколения урокиназа и стрептокиназа, а также препарата второго поколения, тканевого активатора плазминогена. Однако добиться значительного прогресса в этой области пока не удалось. Для решения основной проблемы, такой как таргетность воздействия, мы предложили уникальные наночастицы магнетита, отличающиеся от обычных отсутствием стабилизатора и высоким показателем намагниченности. Это позволяет управлять лекарством даже в условиях быстрого потока крови в артерии. Для сохранения эффективности лекарств мы использовали только простые схемы синтеза, с максимально простым составом итоговых нанокомпозитов. В результате нам удалось создать два прототипа лекарств, направленных на лечение двух противоположных состояний: тромбоза и внутреннего кровотечения. Наш тромболитик представляет собой нанокомпозит со средним размером 100 нм, покрытый гепарином и урокиназой. Проведенный нами спектр исследований *in vitro* и *in vivo* показал его полную биосовместимость и отсутствие цитотоксичности, а также мутагенности, аллергенности и острой токсичности. Эффективность препарата в терминах скорости растворения тромба превысила значения для чистой урокиназы в 20 раз. Препарат для остановки внутренних кровотечений представляет собой первую попытку создать наноформулированный антифибринолитический препарат, основанный на альбуминовых наноконтейнерах, загруженных ε-аминокапроновой кислотой и частицами магнетита для управления. Предварительные тесты на жизнеспособность клеток показали отсутствие цитотоксичности, а анализ релиза препарата и кривых образования и лизиса тромбов показал их эффективность на уровне терапевтических концентраций чистого препарата.

Работа была поддержана грантом 16-13-00041 РНФ, работа Прилепского А.Ю. – грантом 18-73-00119 РНФ.

РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ, АКТИВИРУЕМЫХ ПРОТЕАЗАМИ, В ЛИПОПОЛИСАХАРИД-ВЫЗВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ У МЫШЕЙ

Е.А. Астахова[1,2], А.М. Горбачева[1], Л.Р. Горбачева[1,2]
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных; [2]РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Процессы свертывания крови и воспаления играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Тромбин и другие протеазы гемостаза могут регулировать функции клеток через рецепторы, активируемых протеазами (ПАР). ПАР могут влиять на запуск первичного гемостаза, воспаление, репарацию и дегенерацию тканей. Направленность эффектов ПАР определяется типом агониста, его микроокружением и системными процессами в организме. Поэтому в данной работе мы исследовали влияние активации или ингибирования ПАР на выраженность воспалительного ответа, индуцируемого липополисахаридом (ЛПС). В работе были использованы самцы мышей линии BALB/c. За 30 минут до индукции воспаления липополисахаридом (3 мг/кг, в/бр) животным в/бр вводили специфические пептиды-агонисты или антагонисты ПАР1, 2 или 4 (2 мкмоль/кг). Контрольным животным вводили физ. раствор. Через 4 и 24 ч после введения ЛПС в супернатанте перитонеального лаважа измеряли концентрацию тромбина, общего белка, а также экспрессию генов ПАР1, 2, 4, протромбина, протеина С и его рецептора EPCR в печени и головном мозге. В ходе исследования установлено, что содержание тромбина в перитонеальной полости увеличивалось через 4 ч после введения ЛПС в полтора раза, а через сутки значения не отличались от контрольных. При этом содержание общего белка было стойко повешено как через 4, так и через 24 часа после введения ЛПС. Данный факт может свидетельствовать о повышении проницаемости эндотелиального барьера, что могло быть опосредовано ПАР1-зависимым действием на эндотелий тромбина, содержание которого повышенно в острую фазу воспаления. Так, блокада ПАР1 снижала ЛПС-вызванное повышение тромбина и общего белка в перитонеальной полости, а активация приводила к обратному эффекту. Блокада или активация ПАР2 и 4 не влияла на исследуемые параметры. На фоне развития провоспалительного действия ЛПС в печени увеличивалась экспрессия протеина С, EPCR в 1,5 и 1,7 раз соответственно, а в головном мозге – ПАР1 и EPCR, что указывает на возможность реализации защитных эффектов активированного протеина С, агониста ПАР1. Таким образом, нами показана возможность модуляции ЛПС-вызванных провоспалительных эффектов через регуляцию активности одного из подтипов ПАР – ПАР1. *Работа поддержана грантом РФФИ 19-015-00529.*

СОСТОЯНИЕ УПРУГО-РАСТЯЖИМЫХ СВОЙСТВ СОСУДОВ, МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЕЖЕДНЕВНОМ ИММЕРСИОННОМ ОХЛАЖДЕНИИ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ГЛУБОКОЙ СТЕПЕНИ ГИПОТЕРМИИ НА ПРОТЯЖЕНИИ 30 ДНЕЙ

Н.А. Лычева[1], Д.А. Макушкина[2], А.В. Седов[2], И.И. Шахматов[1,2], В.М. Вдовин[1,2]
[1]НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск; [2]Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

Проведено исследование упруго-растяжимых свойств сосудов, микроциркуляторного русла и состояния системы гемостаза для определения направленности дизадаптивной реакции и периодов ее формирования в ответ на многократное действие холода при срыве адаптационных процессов. Глубокая степень гипотермии моделировалась путем помещения животных в индивидуальной емкости с водой температурой +5°С, при температуре воздуха +7°С, время охлаждения составило 40±5 мин. Анализ физических свойств сосудов проводили с помощью допплерографии, анализ состояния микроциркуляторного русла осуществляли с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, состояние системы гемостаза оценивали с помощью тромбоэластографии и рутинных методик. Анализ изучаемых показателей производился сразу после прекращения охлаждения, на 2, 5, 10, 14, 21 и 30 сутки. По результатам проведенного исследования установлена направленность дизадаптивной реакции при многократном действии иммерсионной гипотермии до достижения глубокой степени охлаждения со стороны системы гемостаза, микроциркуляторного русла и упруго-растяжимых свойств сосудов. Так, признаки срыва адаптации начинают регистрироваться с 10 дня ежедневных охлаждений на уровне микроциркуляторного русла, что проявляется в паралитическом расширении сосудов в ответ на охлаждение. С 14 экспериментального дня регистрируется прогрессирующая гипотермия в ходе охлаждения. При оценке состояния центральной гемодинамики срыв адаптационных процессов регистрируется на 21 день, что характеризуется исходно высокими значениями систолической и диастолической скоростей, снижающимися в ответ на охлаждение, и снижением сопротивления сосудистой системы. Установлено развитие подострой формы ДВС-синдрома к 30 дню в ходе многократных охлаждений.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КРУПНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ: ВЛИЯНИЕ НА ЭНДОТЕЛИЙ, КОАГУЛЯЦИЮ, ВОСПАЛЕНИЕ

И.П. Антропова[1,2], Б.Г. Юшков[1,3], Е.А. Волокитина[1]
[1]Уральский государственный медицинский университет, [2]Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН, [3]Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия

В условиях повреждения тканей, роль системы гемостаза не сводится только к остановке кровотечения, она также принимает активное участие в процессах воспаления и репаративной регенерации. Эндопротезирование крупных суставов сопряжено со значительным повреждением костной, мышечной ткани, сосудов, качественное восстановление которых зависит, в том числе, и от эффективного функционирования компонентов системы гемостаза, в частности, тромбоцитов. Цель работы: изучить активность тромбоцитов, их влияние на формирование сгустка, функционирование эндотелия, выраженность воспалительной реакции при крупной хирургической операции. У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава были взяты образцы крови до операции и в динамике послеоперационного периода. Определяли количество тромбоцитов, активность секреции ими β-тромбоглобулина (β-ТГ) и 4 тромбоцитарного фактора (4ТФ), эндотелиальные маркеры тром-

бомодулин и фактор ф.Виллебранда, плазменные маркеры тромбинообразования (комплексы тромбин-антитромбин), плазминообразования (комплексы плазмин-антиплазмин), фибринообразования и фибринолиза (Д-димер), физиологические антикоагулянты протеин С и антитромбин III, маркер воспаления С-реактивный белок. Максимальная активность секреции тромбоцитарных факторов происходит по окончании операции и оказывает влияние на формирование сгустка и уровень кровопотери. Повышение количества тромбоцитов после ЭТС сопровождается снижением выделения ими тромбоцитарных факторов. Активность антигепаринового 4 ТФ в послеоперационном периоде имеет прямую связь с уровнем эндотелиального антикоагулянта тромбомодулина и обратную - с уровнем фактора ф.Виллебранда. Наличие прямой связи между β-ТГ и выраженностью воспалительной реакции, может объясняться свойством β-ТГ обеспечивать хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения. Выделение тромбоцитарных факторов происходит наиболее активно в первые сутки после ЭТС, но значимое влияние тромбоцитарного звена на формирование сгустка крови, функциональную активность эндотелия и уровень воспалительной реакции сохраняется и в более позднем периоде. Это может оказывать влияние как на формирование протромботического состояния, так и на процесс регенерации после крупной ортопедической операции.

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ЕЖЕДНЕВНЫХ ТРИДЦАТИДНЕВНЫХ ТРЕНИРОВОК У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

Ю.А. Бондарчук[1,2], И.Н. Криницина[1,2], М.Н. Носова[1,2], Г.Ю. Шатилло[1]
[1]Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул; [2]НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Цель исследования – оценить состояние системы гемостаза у молодых и старых крыс после ежедневных двухчасовых физических тренировок в течение 30 дней. Исследования выполнены на 47 лабораторных крысах-самцах линии Wistar, которые составили контрольную (n=25) и две опытные группы. Опытные животные выполняли ежедневные физические нагрузки в виде ходьбы в тредбане со скоростью 6-8 м/мин по 2 часа в течение 30 дней. Первую опытную группу (n=15) составили молодые крысы в возрасте трех месяцев массой 250–300 г., вторая опытная группа (n=10) состояла из старых животных в возрасте 19–20 месяцев массой 500–550 г. Контрольная группа крыс помещалась в условия аналогичные экспериментальным животным, но не подвергалась физическому воздействию. Исследовались показатели тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза, антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы крови и сравнивались с показателями контрольной группы животных. У молодых животных после ежедневных двухчасовых тренировок в течение 30 дней со стороны системы гемостаза наблюдалась гиперкоагуляция по внутреннему и внешнему пути активации плазменного гемостаза и на конечных этапах свертывания крови, которые сопровождались снижением содержания фибриногена и умеренно выраженной активацией фибринолиза. В коагулограмме старых животных отмечалось снижение агрегационной активности тромбоцитов, активация внутреннего пути образования протромбиназы и гиперкоагуляция конечных этапов свертывания крови с угрозой внутрисосудистого тромбообразования в виде увеличения уровня РФМК (растворимых фибрин-мономерных комплексов), снижение фибриногена и антикоагулянтной активности плазмы крови. На фоне активации свертывания наблюдалось содружественное увеличение фибринолитической активности плазмы крови.

СИСТЕМНАЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФИБРИН-МОНОМЕРА ПРИ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.М. Вдовин[1], А.П. Момот[2], Д.А. Орехов, Н.А. Лычёва[1], И.И. Шахматов[1], И.Г. Толстокоров, В.О. Шевченко. В.О. Красюкова[1]
[1]Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ; [2]Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии МЗ РФ, Барнаул, Россия

Кровопотеря при операциях, травмах, в акушерстве или неотложных состояниях представляет серьезную угрозу для здоровья и жизни людей и требует эффективных и безопасных способов лечения. Современным инновационным препаратом для решения данной задачи может стать фибрин-мономер (ФМ) – продукт действия тромбина на молекулу фибриногена. Цель исследования - оценить системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера при его внутривенном введении в эксперименте. Материалы и методы. На кроликах-самцах породы «Шиншилла» в плацебо-контролируемом модели дозированной травмы печени оценивали эффективную гемостатическую дозу ФМ после внутривенного (в/в) введении 0,1, 0,25, 2,5 и 5,0 мг/кг массы тела по объему (в % от ОЦК) кровопотери. Также оценивали кровоостанавливающее действие эффективной дозы ФМ в различные промежутки времени после его в/в введения через 5 мин, 1 и 3 часа. Исследовали систему гемостаза до и после введения ФМ или плацебо перед травмой. Результаты. Установлено, что в/в введение ФМ в дозах 0,25, 2,5 и 5,0 мг/кг за час до травмы уменьшало кровопотерю, соответственно, в 6,3 ($p<0,001$), 7,8 ($p<0,001$) и 2,7 раза ($p=0,04$) в сравнении с плацебо. При этом ФМ в дозах 2,5 мг/кг и 5,0 мг/кг минимизировал кровопотерю за счет активации коагуляции и тромбообразования, что иллюстрировалось 7,0-8,0 кратным ростом уровня D-димера, а при введении 5,0 мг/кг ФМ и гибелью животных. Отмечено, ФМ в дозе 0,25 мг/кг не приводил к изменениям в коагулограмме и его расчетная концентрация в плазме крови составляла около 0,007 г/л, в то время как концентрация собственного фибриногена у экспериментальных животных варьировала в диапазоне от 3,3 до 3,7 г/л. Следовательно, ФМ в дозе 0,25 мг/кг не способен самостоятельно формировать фибриновые сгустки в сосудистом русле. При оценке время-зависимого эффекта было определено, что ФМ проявлял свои гемостатические свойства в дозе 0,25 мг/кг при его превентивном введения за 1 час до нанесения травмы без изменения показателей свертывания крови. Заключение. Установленный феномен гемостатического действия низко дозированного ФМ реализуется без значимых изменений показателей коагулограммы и, по всей видимости, опосредован через некоторые пока не известные механизмы. *Исследование поддержано грантом РФФИ (проект № 18-415-220001).*

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ РЕГУЛИРУЕТ АКТИВАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

А.А. Мартьянов[1–3], А.К. Гарсон Дасгупта[1], М.А. Пантелеев[1–4], А.Н. Свешникова[1–3,5]
[1]ЦТП ФХФ РАН; [2]Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова; [3]НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва; [4]ФБМФ МФТИ; [5]Первый МГМУ им. Сеченова, Москва, Россия

Тромбоциты – клетки крови, ответственные за предотвращение кровотечений при нарушениях целостности сосудистых стенок. Иерархия клеточных ответов тромбоцитов состоит из активации, изменения формы, дегрануляции, аггрегации и прокоагулянтной активности. Важной характеристикой каждого из этих ответов является их скорость – так как скорости сдвига в кровотоке значительно разнятся (от 100 с-1 в венах, до 4000 с-1 в артериолах). Одним из путей усиления активационного сигнала тромбоцитами является кластеризация рецепторов. Цель: исследование механизмов кластеризации рецепторов, а также оценка вклада кластеризации в активацию тромбоцитов. Была построена математическая модель активации тромбоцитов, описывающая активацию через рецепторы GPVI, CLEC-2 (тирозинкиназная сигнализация), P2Y1, PAR1, PAR4 (GPCR-сигнализация), представляющая собой систему дифференциальных уравнений. С помощью теоремы тихонова модель была редуцирована. Была исследована как кластеризация рецепторов посредством диффузии, так и кластеризация при связывании с лигандом. Интегрирование проводилось стохастическим методом (Adaptive SSA/tau-leap). Экспериментальное подтверждение предсказаний модели проводилось посредством цитофлуориметрии (BD FACS Canto II), а также флуоресцентной микроскопии (Nicon Eclipse Ti). Сравнение различных механизмов кластеризации продемонстрировало их равноценность. Компьютерная модель предсказала, что для активации тромбоцитов через тирозинкиназные рецепторы кластеризация играет ключевую роль – в отсутствие кластеризации кальциевый ответ на стимуляцию CLEC-2 не развивался, а сигнал через GPVI был значительно ослаблен. Модель предсказала влияние кластеризации на активацию тромбоцита через P2Y1. Влияние кластеризации на активацию тромбоцитов через PAR1, PAR4 оказалось ограничено. Экспериментальное исследование кальциевого ответа тромбоцитов, предварительно инкубированных с mβCD, предотвращающим кластеризацию рецепторов, подтвердило предсказания модели. Заключение: Кластеризация рецепторов на поверхности клеток может происходить как в результате диффузии, так и в результате взаимодействия с лигандами. Теоретически и экспериментально предсказано влияние кластеризации рецепторов на слабую активацию тромбоцитов через тирозинкиназные и GPCR-рецепторы.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПОСЛЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИИ

С.В. Москаленко[1,2], И.И. Шахматов[1,2],Т.Г. Моисеева[1]
[1]Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, Барнаул; [2]НИИ физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия

Изучена реакция системы гемостаза на однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности у крыс и возможность коррекции гемостазиологических нарушений с помощью предварительного курсового применения антигипоксанта – мексидола. В данном исследовании были использованы половозрелые крысы-самцы (48 особей) линии Вистар средней массой 274,0±32,0 г. Крыс содержали на стандартном рационе, корм и воду подавали 1 раз в сутки между 10 и 11 часами. В вечернее время животные подвергались однократной гиперкапнической гипоксии в специальной проточной камере. Состояние гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности моделировалось при содержании O_2 – 5,0%, CO_2 – 5,0% в течение однократного 20-минутного воздействия. В качестве тренировочного режима был использован 30-кратный курс мексидола, препарат крысам вводился внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг за 1,5 часа до воздействия гиперкапнической гипоксии. После однократного воздействия гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности было зарегистрировано укорочение времени начала образования сгустка (CT), повышение угла α° и максимальной плотности сгустка (MCF). Также укорачивалось время образования сгустка (CFT) и увеличивался показатель максимального лизиса сгустка (ML). При однократном воздействии гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности после курсового введения мексидола было зарегистрировано укорочение максимальной плотности сгустка (MCF). Однократное воздействие гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности характеризовалось смещением гемостатического потенциала в сторону гиперкоагуляции на фоне активации фибринолитической системы крови. Курсовое применение антигипоксанта, а именно мексидола, предшествующее гиперкапнической гипоксии максимальной интенсивности, существенно снижает риск тромбообразования.

МЕХАНИЗМЫ НЕКРОЗА ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СИНДРОМЕ ВИСКОТТА–ОЛДРИЧА

С.И. Обыденный[1,2], Е.О. Артеменко[1,2], А.Н. Свешникова[1,2,3,4], А.А. Игнатова[1,2], Т.В. Варламова[1], С. Гамбарян[5], Г.А. Новичкова[1], А.А. Масчан[1], А.Ю. Щербина[1], М.А. Пантелеев[1,2,3,6]
[1]НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва; [2]Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии; [3]Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова; [4]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; [5]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург; [6]Факультет биологической и медицинской физики, Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) связан с мутацией в белке WASP, синтезируемом в гемопоэтических клетках и участвующем в полимеризации актина. Тромбоциты при этом заболевании имеют дефекты: их размер меньше нормального, число снижено, уровень внутриклеточного кальция и количество прокоагулянтных (ФС+) тромбоцитов повышены. В данной работе было проведено исследование механизмов клеточной гибели и выхода фосфатидилсерина тромбоцитов у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича в когорте из 24 пациентов. При помощи конфокальной микроскопии в одиночных иммобилизованных на фибриногене тромбоцитах производились измерения динамики цитоплазматического кальция, потенциала митохондриальной мембраны и выхода фосфатидилсерина (ФС). В отличие от тромбоцитов здоровых доноров, значительная часть тромбоцитов пациентов, иммобилизованных на подложке, теряла митохондриальный потенциал и выставляла фосфатидилсерин (21,4% тромбоцитов СВО против 3,6% здоровых доноров, $p<0,001$). Этот феномен ингибировался добавлением циклоспорина А, ингибитором формирования митохондриальной поры. Среднее количество митохондрий на тромбоцит у пациентов с СВО

было ниже, чем у здоровых, и оказалось значимым параметром для предсказания митохондрий-зависимого некроза: 44±26% тромбоцитов пациентов с 4 или менее митохондриями становились ФС+, а тромбоциты с 5 и более митохондриями экспонировали ФС в 14±19% случаев. Тромбоциты здоровых доноров с меньшим числом митохондрий в ответ на активацию показывали схожую картину. Математическое моделирование кальциевого гомеостаза предсказало, что в тромбоцитах меньшего размера и со сниженным числом митохондрий равновесие концентрации кальция может быть нарушено из-за увеличенного соотношения площади поверхности клетки к её объему и большей энергетической нагрузки на митохондрии. Описанный механизм клеточной смерти может вносить вклад в формирование тромбоцитопении у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. Размер тромбоцитов пациентов коррелирует с числом тромбоцитов (C=0,81, p<0,02). Таким образом, установлено, что тромбоциты пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича подвергаются митохондрий-зависимому некрозу, вызванному нарушением их размера.

ЭФФЕКТЫ КАРБОНАТА ЛИТИЯ И ПИРУВАТА ЛИТИЯ ПРИ ЭТАНОЛ-ИНДУЦИРОВАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МОЛЕКУЛ БЕЛКОВ И ДНК ПЛАЗМЫ КРОВИ

Е.Г. Ярыгина[1], В.Д. Прокопьева[1], Н.М. Кротенко[2], И.С. Лосенков[1]
[1]НИИ психического здоровья Томский НИМЦ РАН; [2]Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

У больных алкоголизмом продукты окислительной модификации белков и ДНК в плазме крови повышены. Один из возможных механизмов такого повышения может быть связан с токсическим действием этанола (Э). В работе исследовали эффекты карбоната лития и пирувата лития на уровень продуктов окислительной модификации белков (карбонилы белков, КБ) и ДНК (8-гидрокси-2-дезоксигуанозин, 8-OH-dG) в плазме крови здоровых лиц в присутствии 0,5% этанола *in vitro*. Использовали кровь 20 здоровых лиц (8 мужчин, средний возраст 37,5±4,23 лет и 12 женщин, 32,1±3,34 лет). Кровь брали в пробирки с антикоагулянтом Sodium Heparin. В контрольную пробу без Э в кровь добавляли физиологический раствор, в контрольную пробу с Э 0,5%-й этанол. В опытные пробы добавляли соответствующие соли лития в концентрации 1,2 мМ и 0,5% этанол. Все пробы инкубировали 1 час (37°C). Затем в плазме измеряли КБ по реакции с 2,4- динитрофенилгидразином и 8-OH-dG иммуноферментным методом (набор DNA Damage Comperetive Elisa Kit, USA). Статистическую обработку результатов проводили с использованием Statistica 10.0. Результаты. Статистически значимое повышение при действии Э обнаружено для КБ: без этанола 0,19±0,01 нмоль/мг, с этанолом 0,25±0,01 нмоль/мг, p=0,0001, но не для 8-OH-dG: без этанола 11,11±1,32 нг/мл, с этанолом 10,41± нг/мл, p=0,7608. Достоверное снижение повышенного в результате действия Э уровня КБ в плазме крови выявлено в пробах с Li-карбонатом: 0,19±0,02 нмоль/мг, p=0,0306, но не с Li-пируватом: 0,22±0,02 нмоль/мг, p=0,3195. При этом на уровень 8-OH-dG исследуемые соли лития влияния не оказывали: с Li-карбонатом: 11,47±1,76 нг/мл, p=0,3946, с Li-пируватом: 10,91± нг/мл, p=0,6549.

Этанол *in vitro* оказывает повреждающее действие на белки. Li-карбонат, в отличие от Li-пирувата, защищает белки от этанол-индуцированного окисления. В используемых экспериментальных условиях ДНК оказывается более устойчивой к токсическому действию этанола по сравнению с белками. Соединения лития на уровень 8-OH-dG в плазме крови эффекта не оказывают. *Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект №17-75-20045) «Действие органических солей лития на клетки и плазму крови больных с расстройствами аффективного спектра и синдромом зависимости»*.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ВНУТРИВЕННОМ ВВЕДЕНИИ БРАДИКИНИН-ПОТЕНЦИИРУЮЩЕГО ПЕПТИДА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.А. Шубина
МГУ им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия

Показана возможность использования брадикинин-потенциирующих пептидов для регуляции проницаемости и тонуса сосудов. Их взаимодействия с системами свертывания крови и фибринолиза в динамике до конца не ясны. Целью данного исследования было изучить влияния pGly-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro на различные звенья системы гемостаза в условиях *in vivo*. В опытах использовали синтетический брадикинин-потенциирующий пептид 9a (BPP9a) фирмы Serva. Работа была выполнена на белых нелинейных крысах-самцах в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации. Пептид вводили в яремную вену однократно в дозе 5×10^{-10} мкг/кг веса животного. Контроль получал NaCl. Кровь брали из яремной вены с антикоагулянтом до и через: 5, 15, 30, 60, 90, 120, 150 мин после введения препарата. В работе использовали стандартные коагулологические методы оценки состояния системы гемостаза. Наблюдение от 5 мин до 2,5 часов после инъекции показало, что в плазме крови крыс происходит значительное увеличение фибринолитической активности: основной вклад в первые полчаса, вносит пул t-PA выбрасываемый из эндотелиальных клеток, изменения в плазминовой активности наблюдаются позже (с максимумом на 60–120 мин). Концентрация фибриногена соответствует норме в течение всего эксперимента. В первые 30 мин опыта параллельно возрастает свертывание крови (по тесту АЧТВ). Механизм действия данных пептидов через ингибирование киназы II и ангиотензина I, позволяет при их в/в введении предотвращать расщепление брадикинина, который не только является мощным стимулятором высвобождения эндотелий расслабляющих факторов, но и играет центральную роль в калликреин-кининовой системе, активация которой связана с включением систем фибринолиза и свертывания, причем, сопряженность с 1-ой сильнее. Введение BPP9a сначала одновременно стимулирует обе протеолитические системы, исключая возможность сдвига, как в сторону повышенной кровоточивости, так и неконтролируемого тромбообразования, а затем происходит нормализация свертывания при сохранении повышенного уровня фибринолиза.

Установленное в нашей работе при внутривенном введении пептида pGly-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro усиление фибринолитических свойств плазмы, предполагает актуальность дальнейшего изучения его действий.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ Т-КАДГЕРИНА НА ТРОМБОЦИТАХ И МЕГАКАРИОЦИТАХ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ В АТЕРОТРОМБОЗЕ

А.И. Баглай, М.Н. Балацкая, А.В. Балацкий, В.А. Ткачук
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Повышенная активация тромбоцитов наблюдается при ожирении и гиперлипидемии, внося существенный вклад в развитие атеротромбоза — основной непосредственной причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Высокий уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови при ожирении сочетается с низким уровнем адипонектина — гормона жировой ткани. ЛПНП и адипонектин высокомолекулярной формы имеют на эндотелиальных и мышечных клетках один рецептор — Т-кадгерин, и могут запускать противоположные эффекты, связываясь с ним. Наши предыдущие данные говорят о том, что ЛПНП индуцирует через Т-кадгерин кальциевую сигнализацию не только в клетках сосудов, но и в тромбоцитах. Тем не менее, в литературе не было данных о наличии Т-кадгерина или других рецепторов ЛПНП, запускающих быструю кальциевую сигнализацию, на тромбоцитах. Использование различных антител к Т-кадегрину и методов проточной цитометрии и конфокальной микроскопии позволило нам обнаружить Т-кадгерин на поверхности тромбоцитов. На линейных мегакариоцитах MEG-01 уровень экспрессии Т-кадгерина на поверхности клеток ниже, чем в первичных эндотелиальных клетках HUVEC, но достоверно выше, чем в линейных моноцитах THP-1 (отрицательный контроль). Инкубация тромбоцитов и мегакариоцитов с фосфоинозитол-специфической фосфолипазой С уменьшала специфическое связывание антител, что говорит о наличии гликозилфосфатидилинозитидного-якоря у тромбоцитарной формы Т-кадгерина, как и у других известных форм. Иммуноблот также подтвердил наличие Т-кадгерина на тромбоцитах, но его молекулярная масса отличается от эндотелиальной формы (105 и 130 кДа) и составляет более 160 кДа. Данные полимеразной цепной реакции и секвенирования позволили обнаружить мРНК изоформы-1 Т-кадгерина в тромбоцитах и мегакариоцитах, что говорит о синтезе этого белка в этих клетках. Таким образом, настоящие результаты показывают наличие на тромбоцитах и мегакариоцитах необычной формы Т-кадгерина, который может регулировать как про- так и антиатерогенные эффекты. Мы предполагаем, что дисбаланс лигандов Т-кадгерина (ЛПНП и адипонектина) может стимулировать гиперактивацию тромбоцитов при ожирении и способствовать атеротромбозу. *Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00372 и грантом Президента РФ МК-3144.2019.7.*

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И УРОВЕНЬ БЕЛКОВ IRISIN И CCL11 ПОСЛЕ ОДНОКРАТНЫХ ВОСЬМИЧАСОВЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК У МОЛОДЫХ И СТАРЫХ КРЫС

И.Н. Криницина[1,2]
[1]Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул; [2]НИИ физиологии СО РАН Новосибирск, Россия

Исследования выполнены на 70 крысах-самцах линии Wistar. Животные были разделены на четыре группы: две опытные и две контрольные группы. Первую опытную группу составили 10 молодых крыс в возрасте трех месяцев массой 250–300 г. Вторая опытная группа состояла из 10 старых животных в возрасте 19–20 месяцев массой 500–550 г. Опытные группы животных подвергались однократной восьмичасовой физической нагрузке в тредбане со скоростью 6–8 м/мин. Опытные группы сравнивались с контрольными группами животных. Первая контрольная группа состояла из 40 молодых животных, вторая контрольная группа из 10 старых крыс. Контрольные группы помещались в условия аналогичные экспериментальным, но не подвергались физическому воздействию. Кровь для исследования получали путем забора из печеночного синуса. Анализ коагулограммы показал, что повышенная агрегационная активность тромбоцитов после однократной восьмичасовая физической нагрузки у молодых крыс сопровождалась увеличением их количества на 51%. При этом наблюдалось увеличение агрегационной активности тромбоцитов на 148%. При оценке коагуляционного гемостаза наблюдалось угнетение внутреннего пути свертывания по сравнению с контролем. Вместе с тем регистрировалась гиперкоагуляция по внешнему пути плазменного гемостаза. Укорочение тромбинового времени на 50% свидетельствует о гиперкоагуляции конечных этапов свертывания. При анализе данных, характеризующих конечный этап свертывания, также было выявлено снижение содержания фибриногена на 24%. Зафиксированная гиперкоагуляция сопровождалась угнетенем антикоагулянтной активности плазмы крови, зафиксированной по падению уровня АТ III (на 4%) на фоне угнетения фибринолитической активности. Концентрация РФМК в плазме крови опытных животных повысилась на 50%. Уровни белков Irisin и CCL11 после физического воздействия не изменялись. Воздействие на старых крыс однократной восьмичасовой физической нагрузки сопровождалось приростом количества тромбоцитов на 18%. На 266% увеличился уровень РФМК по сравнению с контролем. Также отмечалось угнетение фибринолитической активности плазмы крови. Наблюдалось увеличение как уровня белка Irisin так и CCL11 на 59 и 30% соответственно.

МЕКСИКОР-ИНДУЦИРОВАННАЯ НОРМАЛИЗАЦИЯ СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

А.В. Полозова[1,2], М.С. Дьячкова[1], В.О. Никольский[3], Г.А. Бояринов[2], А.В. Дерюгина[1]
[1]Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского; [2]Приволжский исследовательский медицинский университет; [3]Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А.Семашко, Нижний Новгород, Россия

В процессе развития травматического повреждения головного мозга инициируется комплекс патофизиологических процессов, которые сопровождаются выраженными сосудистыми и морфологическими изменениями. Нарушение микроциркуляторного русла ведет к тканевой гипоксии, энергетическому дисбалансу и усиливает вторичные повреждения мозга. Для поддержания его нормального метаболизма необходимо восстановление транспорта кислорода в ишемизированный участок. Целью работы являлось изучение действия мексикора на морфофункциональное состояние эритроцитов и сосудов микроциркуляторного русла головного мозга в раннем посттравматическом периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ). ЧМТ моделировали путем свободного падения груза на теменно-затылочную область головы белых крыс-самок. Опытной группе в течение 10 дней ежедневно внутрибрюшинно вводили мексикор (8 мг/кг), контрольной группе – физраствор. Исследовали активность каталазы, концентрацию МДА, АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах, состояние микроциркуляторного русла по кровенаполнению

сосудов головного мозга. Результаты обрабатывали статистически с помощью программ BIOSTAT и Excel. Острый период ЧМТ сопровождался активацией процессов липопероксидации, истощением антиоксидантной системы защиты и угнетением метаболической активности эритроцитов, что сочеталось с выраженными структурными изменениями капилляров, артериол, венул, внутри- и внесосудистыми нарушениями в микроциркуляторном русле головного мозга. Введение мексикора к 3 суткам после травмы приводило к усилению метаболических процессов и снижению окислительного потенциала эритроцитов, сопровождающееся купированием деструктивных изменений микроциркуляторного русла по сравнению с контролем. Это проявлялось в более раннем исчезновении кровоизлияний, уменьшении перицеллюлярного, внутриклеточного и перинуклеарного отёка. Таким образом, мексикор, благодаря своим антиоксидантным и метаболическим свойствам, оказывает положительное влияние на микроциркуляцию головного мозга за счет нормализации состояния эритроцитов и восстановления эндотелия. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № 18-34-00831).*

К ВОПРОСУ СВЯЗИ ГЕМОДИНАМИКИ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ И ПРОГНОЗУ ТОЛЕРАНТНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

М.А. Скедина, А.А. Ковалёва, А.М. Носовский
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Исследование параметров микроциркуляторного русла (МЦР) является актуальной проблемой в связи с тем, что исход и прогноз многих заболеваний зависит от функции и компенсаторных возможностей системы микроциркуляции. Опыт проведения пробы на велоэргометре (ВЭМ) с использованием (во время пробы) ультразвуковой высокочастотной допплерографии (УВД) для оценки параметров кровотока в МЦР по изменению кожного кровотока в области ногтевого валика большого пальца руки показал возможность выявления начальных нарушений в регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) при нормальных показателях ЭКГ и АД. Цель – проведение математического анализа связи показателей МЦР с показателями центральной гемодинамики во время ВЭМ и возможности оценки толерантности ССС к нагрузке. Математический анализ линейных и объемных показателей кровотока в МЦР, характеризующих артериолярное (Vs, Qm), венулярное (Vd, Vakd) и капиллярное звенья (Vam, Qam), ЧСС, АД проведен у 28 мужчин (возраст 19–60 лет) до, во время и после выполнения теста на ВЭМ. Для расчетов использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с доверительным интервалом 95%. По совокупности фоновых показателей МЦР (методом главных компонент) обследуемых разделили на 3 группы. Группа 1 (11 чел.) – характеризовалась хорошим кровенаполнением капиллярного русла: средняя скорость кровотока Vam составляла 0,4±0,1 см/с, соотношение объемного кровотока в артериолярном звене к объемный кровотоку в капиллярном Qs/Qam было 2,7. Во 2 (9 чел.) и 3 (8 чел.) группах данный показатель был 10 и 16, а Vam – 0,16±0,05 и 0,12±0,07 см/с соответственно. При выполнении ВЭМ в группах увеличивалось соотношение Qs/Qam – до значений 16,9, 38, 53,6 соответственно. В 1 и 2 группах проба была выполнена полностью. В 3 группе у 2 человек субмаксимальное значение ЧСС не было достигнуто из-за развития гипертонической реакции. К 10 мин периода восстановления в 1 группе показатели гемодинамики были на уровне фоновых значений, во 2 - показатели МЦР были выше фоновых в 2 раза, ЧСС и АД достигало фоновых значений, в 3 – отмечалось наличие шунтирующего кровотока. Следовательно, исследование показателей микроциркуляции методом ВУД позволяет оценить состояние сосудов МЦР в покое и прогнозировать реакцию ССС на нагрузку.

ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НОРАДРЕНАЛИНА НА НЕЙРОГЕННЫЙ ТОНУС БРЫЖЕЕЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ АЦИДОЗА

В.Н. Ярцев
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Нейрогенный тонус сосудов может существенно изменяться под действием гормонов и иных факторов, участвующих в местной регуляции кровотока. Ранее в опытах на хвостовой артерии крысы нами впервые было показано, что норадреналин (НА) способен потенцировать нейрогенную констрикцию этой артерии, причем в большей степени - после вызванного ацидозом снижения ее констрикции. Представляло интерес выяснить возможность проявления этого феномена на магистральных артериях других областей организма. Целью данной работы являлась оценка способности НА оказывать потенцирующее действие на нейрогенный тонус брыжеечной артерии в условиях ацидоза. Опыты проводили на изолированных сегментах брыжеечной артерии крыс. Нейрогенный тонус сосудистого сегмента моделировали путем периодической (30 импульсов каждые 3 мин) электростимуляции (ЭС) периваскулярных нервов этого сегмента с частотой 3, 10 и 40 Гц до и на фоне действия НА в концентрации, которую кумулятивно увеличивали с 0.01 до 10 мкМ. Было поставлено две серии экспериментов, при которых значение pH в ванночке с сосудистым сегментом составляло 7.4 и 6.6. Закисление физиологического раствора проводили путем пропускания через него углекислого газа. Было обнаружено, что ацидоз вызывал значительное угнетение нейрогенного сокращения сосуда без и на фоне действия НА в низкой концентрации (0,01–0,1 мкМ), однако на фоне действия НА в высокой концентрации (0,5–10 мкМ) угнетение исчезало, а при концентрации 1 мкМ и частоте 10 Гц ацидоз вызывал достоверное усиление нейрогенного сокращения. На фоне нормального pH потенцирующее действие НА на нейрогенную констрикцию проявлялось только при его концентрации 0–05 мкМ и частоте ЭС 3 Гц, в то время как на фоне ацидоза достоверное потенцирующее действие НА оказывал в концентрации 0–5 и 1,0 мкМ, и проявлялось оно при всех частотах ЭС. Максимальное потенцирование на фоне ацидоза наблюдалось при концентрации НА 1,0 мкМ и не зависело от частоты ЭС.

Обнаруженное нами на фоне ацидоза увеличение потенцирующего действия НА на нейрогенную констрикцию брыжеечной артерии крысы, проявлявшегося при более высокой концентрации НА, может иметь значение для перераспределения кровотока в пользу более жизненно важных органов при интенсивной мышечной работе, которая сопровождается ацидозом и повышенной концентрацией НА.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Г.А. Демченко, Л.Э. Булекбаева, С.Н. Абдрешов, Б.А. Нурмаханова, С.О. Осикбаева
Институт физиологии человека и животных, Алматы, Казахстан

Исследовали особенности водного гомеостаза иннервацию, сократительную активность лимфатических сосудов и узлов, соотношение функциональных зон и микроструктуру лимфоидной ткани лимфатических узлов у молодых, зрелых и старых животных. Эксперименты выполнены на 160 белых лабораторных крысах линии Vistar разного возраста (молодые –1неделя – 2 месяца, зрелые – 10–12 м-цев, старые – 22–24 м-ца). Мы получили снижение лимфотока, объём плазмы, диуреза, интерстициальной жидкости при увеличении возраста животных от молодых к зрелым и от зрелых к старым животным. В крови, лимфе и интерстициальной жидкости наблюдались изменения со стороны глюкозы, липидов (холестерина, триглицеридов, липидов низкой и высокой плотности), общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, Сд-20В лимфоцитов и др. которые соответствовали физиологическим изменениям от молодого организма к зрелому, а затем к старому. Отметили усложнение нервных сплетений и усиление свечений адренергической иннервации в лимфатических узлах и сосудах в первые недели после рождения крыс, а к старости снижение свечений, прерывистость нервных волокон, то есть уменьшение в них катехоламинов. У молодых и зрелых животных не выявлено значительных изменений в сократительной активности изолированных лимфатических сосудов и узлов, но выявили снижение сократительной активности лимфатических узлов и сосудов у старых животных, снижение чувствительности рецепторов и повышения порога раздражения у них к вазоактивным веществам. Наблюдалось преобразование лимфоидной паренхимы в лимфатических узлах разной локализации у старых животных – увеличение соединительной ткани, уменьшение площади лимфоидных узелков с герминтативными центрами, уменьшение клеточного состава лимфатического узла, снижение бластов и средних лимфоцитов в лимфоидных узелках паракортикальной области, плазмоцитов в мозговых тяжах на фоне увеличения ретикулярных клеток. Все это указывает на снижение иммунореактивности структур лимфоузлов у старых животных.

РОЛЬ ХЛОРНОГО ТРАНСПОРТА И АТФ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКИХ МЫШЦ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Л.В. Смаглий, В.С. Рыдченко, Е.А. Голованов, Е.Е. Чибисов, Ю.Г. Бирулина, С.В. Гусакова
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Исследовали роль хлорного транспорта в регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток легочной артерии АТФ. Исследование проводили на деэндотелизированных кольцевых сегментах легочной артерии (ЛА) крыс-самцов линии Wistar. Измерение механического напряжения (МН) сегментов ЛА проводили с использованием четырехканальной механографической установки Myobath IV и аппаратно-программного обеспечения LAB-TRAX-4/16 (Германия). Добавление АТФ (10–500 мкМ) к сегментам, инкубируемым в растворе Кребса (120 мМ NaCl), не оказывало влияния на тонус сосудов, тогда как добавление 500 и 1000 мкМ АТФ приводило к развитию транзиторных сократительных ответов, амплитуда которых уменьшалась в присутствии ингибитора Na^+,K^+,2Cl- -котранспорта (NKCC) буметанида (10 мкМ, предобработка 30 минут), неселективного блокатора Cl- каналов SITS (100 мкМ) и блокатора Ca2+-активируемых Cl-каналов нифлумовой кислоты (НК, 10 мкМ). Помещение сегментов ЛА в гипоосмотическую среду (40 мМ NaCl) вызывало развитие транзиторного сокращения, так же как и последующее восстановление осмолярности среды (120 мМ NaCl). АТФ (500 мкМ) устранял фазу расслабления гипоосмотической стрикции, но полностью подавлял развитие изоосмотической стрикции. Буметанид (10 мкМ), SITS (100 мкМ) и НК (10 мкМ) не влияли на действие АТФ при изоосмотической стрикции, но восстанавливали фазу расслабления гипоосмотической стрикции, однако длительность стрикции увеличивалась в 2 раза. Добавление 120 мМ сахарозы к нормальному раствору Кребса (120 мМ NaCl) приводило к развитию поддерживаемого гиперосмотического сокращения сегментов ЛА. АТФ (500 мкМ) оказывал двухфазное действие на сокращение сегментов ЛА, вызывая увеличение МН сегмента с последующим его расслаблением. Буметанид (10 мкМ), SITS (100 мкМ) и НК (10 мкМ) устраняли констрикторную фазу, не влияя на величину расслабления. Таким образом, констрикторное действие АТФ в сегментах ЛА в изо-, гипо- и гиперосмотических условиях опосредовано активацией NKCC и Cl- каналов. *Работа выполнена при поддержке РФФИ (18-44-703008, 18-44-700009, 18-315-00296) и администрации Томской области (договор № 18-10).*

УСИЛЕНИЕ СОКРАТИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ АЦИДОЗА ПРИ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

В.Н. Ярцев
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ацидоз является состоянием, которое возникает в организме как при различных патологических состояниях, так и в норме, например, при интенсивной мышечной работе. Действие ацидоза изучалось на различных сосудах животных и человека, однако нам не удалось обнаружить в литературе сведений о влиянии этого фактора на внутреннюю сонную артерию, которая играет важную роль, обеспечивая у многих животных и человека кровоснабжение большей части головного мозга. В данной работе мы попытались выяснить действие ацидоза на сосудистый тонус в условиях низкой температуры, так как сочетание этих факторов нередко имеет место в условиях *in vivo*. Опыты проводили на изолированных сегментах внутренней сонной артерии крысы. Нейрогенную вазоконстрикцию сосудистых сегментов вызывали путем периодической стимуляции каждые 3 мин периваскулярных нервов этих сегментов электрическим полем с частотой 1, 3, 10 и 40 Гц (30 импульсов) до и на фоне действия норадреналина (НА) в концентрации, которую кумулятивно увеличивали с 0,01 до 10 мкМ. Было поставлено четыре серии экспериментов, в которых температура составляла 36°C или 25°C, а значение pH в ванночке с сосудистым сегментом составляло 7,4 или 6,6. Закисление физиологического раствора проводили путем пропускания через него углекислого газа. Было обнаружено, что в условиях нормальной температуры на фоне ацидоза наблюдалась только тенденция к возрастанию

сократительной реакции на НА в концентрации от 0,01 до 0,5 мкМ, в то время как в условиях холода ацидоз вызывал значительное ($p<0,005$) усиление этой реакции при всех концентрациях НА. Охлаждение вызывало значительное снижение нейрогенной сократительной реакции, однако в условиях ацидоза это снижение было существенно меньше. НА потенцировал нейрогенную реакцию, которая в условиях нормальной температуры на фоне ацидоза при всех частотах электростимуляции и концентрации НА от 0,5 до 10 мкМ возрастала незначительно, в то время как в условиях холода ацидоз при этих концентрациях НА и всех частотах электростимуляции вызывал достоверное (от $p<0,05$ до $p<0,01$) усиление данной реакции. Таким образом, нами впервые показано, что в условиях низкой температуры (25°C) ацидоз значительно усиливает сократительные реакции внутренней сонной артерии крысы на норадреналин и на активацию сосудодвигательных нервов.

ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРОВОЦИРУЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДИСФУНКЦИЮ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ ЧЕЛОВЕКА

М.В. Самсонов, О.А. Казакова, Н.В. Подкуйченко, А.Ю. Хапчаев, В.З. Ланкин, Т.Н. Власик, Е.Е. Ефремов, А.В. Воротников, В.П. Ширинский
НИИ экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии Москва, Россия

Известно, что патогенез сахарного диабета 2 типа (СД2Т) связан с дисфункцией эндотелия сосудов, усилением его адгезивных свойств и дисбалансом синтеза просократительных и вазодилатирующих агентов, что является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при диабете. Мы предположили, что дисфункция эндотелия также связана с нарушением его барьерных свойств под действием окислительного стресса, возникающего в условиях дислипидемии как основного фактора риска развития СД2Т. Повышенный уровень свободных жирных кислот в крови ведет к перекисному окислению липидов (ПОЛ), являясь источником малонового диальдегида (МДА) в эндотелиальных клетках. Мы исследовали, *in vitro*, способность пальмитата активировать накопление МДА в эндотелии человека, влияние МДА на эндотелиальный барьер, и способность МДА снижать активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и синтез NO эндотелием. С использованием уникальных антител, специфичных к МДА-модифицированным белкам, мы обнаружили, что обработка пальмитатом первичных клеток HUVEC приводит к образованию в них МДА и модификации специфического белка, природу которого мы сейчас устанавливаем. Обработка МДА линейных клеток эндотелия человека EA.hy926 приводила к появлению ряда МДА-модифицированных белков и изменениям структуры актинового и тубулинового цитоскелета. МДА нарушал формирование межклеточных контактов, снижал электрическое сопротивление (импеданс) и повышал проницаемость эндотелиального барьера в отношении ФИТЦ-декстрана. Хотя пальмитат не вызывал потери эндотелиального барьера, он снижал его восстановление после воздействия тромбина. Таких изменений не наблюдалось в условиях гипергликемии, характерной для поздних стадий патогенеза СД2Т. Используя DAF-FM (флуоресцентный индикатор NO), мы обнаружили, что МДА подавляет инсулинзависимый синтез NO в клетках HUVEC, тогда как активность eNOS не изменяется в условиях гипергликемии. Таким образом, дислипидемия может провоцировать дисфункцию сосудистого эндотелия уже на ранних этапах патогенеза СД2Т. Дисфункция эндотелия связана с развитием ПОЛ, накоплением МДА, снижением синтеза NO и нарушением эндотелиального барьера.

Работа поддержана грантами РФФИ мол_а 18-315-00377 и РНФ 19-15-00361.

ОЦЕНКА ВКЛАДА ДВУПОРОВЫХ КАНАЛОВ В МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ СОСУДОВ

С.К. Труфанов, П.В. Авдонин
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Двупоровые каналы (TPC) составляют подсемейство суперсемейства потенциал зависимых каналов эукариот. TPC локализованы в эндосомальных и лизосомальных мембранах. Эти каналы являются ключевыми для нескольких функций эндосом и лизосом – высвобождения Ca^{2+} в цитоплазму для контроля переноса материала, такого как рецепторные белки и вирусы, взаимодействия с другими органеллами и др. TPC активируются вторичными мессенджерами – NAADP и фосфатидилинозитол-3,5-бисфосфатом. ATP блокирует активацию TPC через mTOR. Потеря TPC может привести к ожирению и гиперхолестеринемии. Есть свидетельства того, что TPC млекопитающих функционируют не только как каналы для Ca^{2+} и Na^{+}, но также для H+ и K+. Вопрос о регуляции активности TPC рецепторами остается малоизученным. Целью нашей работы было исследовать, какова роль TPC в рецепторзависимой регуляции $[Ca^{2+}]$цит в гладкомышечных клетках из аорты крыс (ГМК) и эндотелиальных клетках пупочной вены человека (ЭК). Использовались агонисты норадреналин (НА), ангиотензин II (ATII), вазопрессин (ВП), серотонин (5-HT) для ГМК. Были использованы блокаторы TPC cis- и trans-стереоизомеры антагониста NAADP NED19, ингибитор фосфолипазы C – U73122 и ингибитор протонной АТФ-азы – бафиломицин A1. Измерение $[Ca^{2+}]$цит проводилось с помощью микропланшетного спектрофлуориметра Synergy-4 в ГМК, окрашенных Fura-2. Показано, что cis-NED 19 в концентрации 5 мкМ подавлял увеличение $[Ca^{2+}]$цит в ответ на 100 мкМ НА на 50±15%. Дальнейшее повышение концентрации cis-NED 19 незначительно усиливает его ингибирующий эффект. При концентрации cis-NED 25 мкМ 19 ответ на NA составил 40±2,7% от контроля. trans-NED 19 снижал кальциевый ответ на 100 мкМ НА с меньшей эффективностью: прирост $[Ca^{2+}]$цит составлял 75+10% от исходного значения при 5 мкМ и 44,7±8,9% при 100 мкМ. Бафиломицин A1 не ингибирует кальциевый ответ на НА, U73122 в концентрации 1 мкМ снижает выход Ca^{2+} в ответ на 100 мкМ НА на 31±5%. Полученные результаты позволяют говорить от том, что TPC обеспечивают до 50% от кальциевого сигнала в ГМК в ответ на НА. Ингибирование под действием cis-NED 19 прироста $[Ca^{2+}]$цит в ответ на 5-HT, ATII и ВП было существенно меньше и составляло 22,7±5,7, 13,9±3,4 и 12,2±2,3%.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 17-04-01267).

ПЕКТИН КАК ИННОВАЦИОННЫЙ КОМПОНЕНТ КРИОЗАЩИТНОЙ СРЕДЫ

М.И. Сергушкина, Т.В. Полежаева, А.Н. Худяков, О.О. Зайцева
Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия

В настоящее время перспективным представляется введение в состав криозащитных сред таких компонентов, которые обеспечили бы возможность образования новых бикомплексов с компонентами мембран. Данные особенности веществ повышают вероятность стабилизации межмолекулярных взаимодействий в системе мембраны – среда. Это в свою очередь позволит определенным образом воздействовать на физико-химические процессы, имеющие место на различных этапах замораживания и оттаивания биологических объектов. В этом плане было изучено влияние пектинов на криозащитный эффект традиционных криопротекторов при замораживании ядерных клеток крови. Благодаря особенностям молекулярного строения, данный класс полисахаридов обладает высокой биологической активностью и биосовместимостью. Отметим, что пектины способны создавать прочные связи с молекулами воды и структурными компонентами мембран, что, вероятно, будет способствовать формированию мелкоячеистой структуры льда и защите мембран. Полагаем, что при разработке нового криоконсерванта необходимо в первую очередь определить характер совместного влияния компонентов на температуру замерзания воды, обусловленную осмотическими свойствами комбинированной среды. С помощью криоскопического метода проведен скрининг более 20 пектинов (коммерческих и полученных в лабораторных условиях) различных растений и криопротекторов (глицерол, ДМСО, ДМАЦ) и установлено, что температура кристаллизации водного раствора криопротектора глицерола снижается при добавлении к нему определенных пектинов: яблочного (AU-701), из алоэ, из раувольфии змеевидной. Для подтверждения гипотезы о положительном эффекте комбинирования указанных веществ проведена серия экспериментов по замораживанию клеток крови человека при -80°C. Подтверждено, что показатели сохранности клеток во всех трех консервантах, содержащих глицерол и пектин были статистически выше, чем при их замораживании в среде одного глицерола. Следовательно, пектины могут рассматриваться в качестве эффективных стабилизаторов структурно-функционального состояния клеток при криоконсервировании.

КАСКАДНЫЙ ПРИНЦИП РЕГУЛЯЦИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ГОМЕОСТАЗА

Ю.В. Наточин
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

В физиологии водно-солевого обмена сформулированы представления о морфо-функциональной организации системы стабилизации основных физико-химических параметров жидкостей внутренней среды. Установлены рецепторы, нервные центры, охарактеризованы основные элементы мембранных и клеточных механизмов регуляции транспорта воды и ионов в клетках канальцев почки и других эффекторных органах. Детально описаны компоненты системы восстановления и стабилизации осмотического и ионного гомеостаза после действия возмущающих агентов и сдвигов осмоляльности, концентрации Na, K, Ca, pH и т.п. Это распространенная точка зрения, но, истинная задача систем поддержания гомеостаза состоит в том, чтобы не только восстановить физико-химические параметры, но и предотвратить сдвиги физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, которые непрестанно происходят в обыденной жизни при потреблении жидкости, пищи, влиянии измененной температуры внешней среды. Из этого следует необходимость изучения физиологических превентивных способов смягчения эффекта возмущающих влияний. Можно выделит ряд уровней защиты физико-химических параметров внутренней среды: 1) дистантный; 2) контактный при поступлении веществ в желудочно-кишечный тракт; 3) после всасывание и распределения веществ во внеклеточной жидкости. В смягчении эффекта участвует условный рефлекс, реакция на поступление веществ в желудок. Проведенные исследования показали, что поступление воды или пищи в желудок стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида 1. Его секреция стимулируется растяжением желудка, в проксимальном сегменте нефрона этот инкретин снижает реабсорбцию, больший объем жидкости поступает в дистальные отделы нефрона, где действуют гормоны, селективно меняющие транспорт веществ. Заключительный этап реакции наступает после поступления веществ в жидкости внутренней среды, где их соприкосновение с интерорецепторами (осморецепторы, натриорецепторы и др.) вовлекает системы регуляции для поддержания необходимых значений физико-химических параметров сыворотки крови.

Работа поддержана грантом РНФ № 18-15-00358.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО МАТРИКСА МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ВАЗОПРЕССИНА В КРОВИ В УСЛОВИЯХ ИНГИБИРОВАНИЯ СИНТЕЗА NO

П.Д. Правикова, Л.Н. Иванова
ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

Процесс концентрирования мочи реализуется в зоне мозгового вещества почки, где барьер на пути прохождения воды из просвета собирательной трубки (СТ) в кровоток представлен не только эпителием, но также внеклеточным матриксом, основным компонентом которого является гиалуронан (НА). В системе осморегуляции у млекопитающих гормон вазопрессин (ВП) – основной фактор, определяющий интенсивность реабсорбции воды в почечных канальцах. Известно, что гидроосмотический эффект ВП в почке модулируется локальными факторами. Одним из таковых факторов почки является оксид азота, NO. Механизмы влияния NO на осморегулирующий процесс, а также на состояние интерстициального матрикса гормон-чувствительной медуллярной зоны почки остаются не до конца исследованными. Целью эксперимента явилось изучение состояния эпителия СТ, а также интерстиция медуллярной зоны почки в условиях устранения действия NO. Эксперимент проводился на крысах WAG и гомозиготных вазопрессин-дефицитных крысах Brattleboro. Для устранения влияния NO использовался неселективный ингибитор синтаз оксида азота, L-NAME, который вводился внутрибрюшинно (5мг/100г): интактным крысам WAG и Bratleboro; гидратированным крысам WAG; крысам Bratleboro в условиях введения аналога ВП десмопрессина (dDAVP). Ингибирование синтеза NO приводило к увеличению высоты эпителиоцитов СТ медуллярной зоны почки на фоне снижения эффективности осмотического концентрирования как у крыс WAG, так и у вазопрессин-дефицитных крыс

Brattleboro на фоне введения dDAVP. У крыс WAG диуретическая реакция при устранении действия NO сопровождалась увеличением интенсивности окрашивания гистохимически выявляемого HA интерстиция медуллярной зоны почки, что согласовывалось с изменением экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма HA: с увеличением экспрессии гена Has2 и подавлением активности гена Hyal2. У крыс Brattleboro, лишённых ВП, а также у гидратированных крыс WAG в условиях блокады синтеза NO на фоне проявления антидиуретической реакции было выявлено уплощение эпителия СТ без существенных изменений состояния экстрацеллюлярного матрикса интерстиция мозгового вещества почки. Полученные данные свидетельствуют о модулирующей роли NO в реализации вазопрессин-регулируемого эффекта на состояние интерстициального матрикса медуллярной зоны почки.

ЭНДОГЕННЫЙ УАБАИН И БАРЬЕРНЫЕ СВОЙСТВА ЭПИТЕЛИЯ

А.Г. Марков, И.И. Кривой
Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

В регуляции гомеостаза важная роль принадлежит процессам парацеллюлярного транспорта, которые во многом определяются белками суперсемейства клаудинов. Эти белки, входящие в состав структуры плотных контактов, являются основными молекулярными детерминантами, определяющими барьерные свойства эпителиальных тканей. Na,K-АТФаза – ферментная система, поддерживающая трансмембранные градиенты натрия и калия за счет активного транспорта этих ионов, также является важным регулятором ионного гомеостаза. Клаудины и Na,K-АТФаза характеризуются молекулярным разнообразием, тканеспецифичностью экспрессии и регуляции, а также особенностями субклеточной локализации. Na,K-АТФаза не только критически важна для поддержания полярности и транспорта через эпителиальные клетки, но может также участвовать в регуляции структуры и проницаемости плотных контактов за счет функционального взаимодействия с клаудинами. Основным инструментом исследования этого взаимодействия служит ингибитор Na,K-АТФазы уабаин, специфическим рецептором для которого являются внеклеточные участки альфа-субъединицы Na,K-АТФазы. В настоящее время доказано существование эндогенного аналога уабаина, который синтезируется в коре надпочечников и в гипоталамусе, циркулирует в наномолярном диапазоне концентраций и рассматривается в качестве нового регулятора клеточных функций, включая эпителий. Одним из основных объектов исследований в этом направлении обычно является клеточная линия почки собаки MDCK II. Другой моделью могут служить клетки тощей кишки свиньи IPEC-J2, перспективные для изучения процессов в желудочно-кишечном тракте человека. Поскольку клетки IPEC-J2 экспрессируют спектр клаудинов, преимущественно уменьшающих проницаемость эпителия, эти клетки удобны в качестве модели для изучения функционального взаимодействия Na,K-АТФазы и однородного спектра уплотняющих клаудинов. В опытах с культивированием этих клеток показана способность уабаина в наномолярных концентрациях ускорять процесс формирования барьерных свойств эпителия за счет специфического повышения уровня клаудина-1. Эти данные подтверждают возможность регуляции фенотипа эпителия эндогенным уабаином и ставят вопрос о селективности регуляции отдельных клаудинов со стороны Na,K-АТФазы. *Работа поддержана грантом РНФ № 18-15-00043.*

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК ПРИ НИКЕЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И МЕТОДОЛОГИЯ КОРРЕКЦИИ

С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаева, О.И. Маргиева, Ф.С. Дзугкоева
Институт биомедицинских исследований – филиал ФНЦ Владикавказский научный центр РАН, Владикавказ, Россия

Данные мониторинга факторов среды обитания, проводимого Роспотребнадзором республики, выявили значительное превышение содержания тяжелых металлов в почвах и их окислов в атмосфере. В число экопатогенных факторов входят и микроэлементы никель и кобальт, которые будучи эубиотиками могут оказывать и повреждающее действие. Экологическое неблагополучие для живых организмов предполагает изучение механизмов токсичности тяжелых металлов и разработку способов защиты от них. Целью исследования было изучение биохимических показателей дисфункции эндотелия и патологии внутренних органов, в частности, почек при интоксикации хлоридом никеля. Для реализации данной цели исследования проведены на крысах самцах линии Wistar. Определяли состояние системы ПОЛ – АОС, концентрацию в крови метаболитов оксида азота (NOx), ОХС и его ЛП-фракции: ЛВП, ЛНП, ТАГ, а также содержание органо-специфических, мембранных и экскреторного ферментов. Результаты статистически обрабатывали с использованием программы статанализа и «Microsoft Office Excel». На фоне хронической никелевой интоксикации развивается окислительный стресс, вследствие образования активных форм кислорода и снижение активности АОС. В этих условиях отмечается понижение концентрации NO – одного из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия. Причинами нарушенного гомеостаза NO является снижение экспрессии эндотелиальной eNOS и биодоступности L-аргинина, вследствие изменённого холестеринового обмена и повышения атерогенных ЛПНП. Дисфункция эндотелия проявляется уменьшением тканевого обмена – перфузии и изменениями во внутренних органах – почках. Установлено, что в корковом и мозговом веществе почечной ткани активируется ПОЛ, повышается концентрация МДА, что сопровождается качественными изменениями структуры фосфолипидов клеточных мембран нефрона, снижается активность мембранного фермента Na,K, АТФ-азы, регулирующий в толстом восходящем колене петле Генле натрий-калиевый обмен. Соответственно изменяются транспортные механизмы ионов в нефроне. Разработанная методология, включающая регулятор экспрессии eNOS и гипоэнергетическое вещество с антиоксидантными свойствами – коэнзим Q 10, способствует восстановлению окислительного потенциала клеток, метаболизма NO, холестерина и активности Na-транспортирующей системы в нефроне.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *E. COLI* НА РОСТ ОСМОТИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЭПИТЕЛИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Р.Г. Парнова, Е.А. Лаврова, Е.М. Фок, В.Т. Бахтеева, С.Д. Николаева
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург

Известно, что у млекопитающих при системном введении липополисахарида (ЛПС), основного токсического фактора грам-отрицательных бактерий, наблюдается снижение способности почки к осмотическому концентрированию. Торможение эффекта антидиуретического гормона (АДГ) на рост осмотической проницаемости (ОП) под действием ЛПС наблюдается и в эпителии мочевого пузыря лягушки, функциональной модели собирательных трубок млекопитающих. Причины наблюдаемого эффекта ЛПС остаются малопонятными. Известно, однако, что в различных тканях и типах клеток воспалительное или токсическое действие ЛПС сопряжено с дисфункцией митохондрий, снижением активности комплексов ЭТ цепи и потребления O2. Поскольку окисление жирных кислот является энергетическим резервом для обеспечения эпителиального транспорта, мы предположили, что ЛПС-индуцированное снижение эффекта АДГ на рост ОП может быть связано с торможением окисления жирных кислот. Данная работа, посвященная проверке этой гипотезы, выполнена на мочевых пузырях лягушки и на эпителиальных клетках, выделенных с мукозной поверхности мочевых пузырей. Эффект АДГ на рост ОП не зависел от присутствия глюкозы в растворе, но тормозился олигомицином, ингибитором АТФ-синтазы, а также этомоксиром, ингибитором карнитин-пальмитоилтрансферазы I, обеспечивающей перенос жирных кислот в митохондрии. Инкубация клеток с ЛПС не меняла митохондриальный мембранный потенциал, однако приводила к снижению уровня АТФ, базальной скорости потребления O2 (СПК) и максимальной СПК, измеренной в присутствии разобщителя FCCP. Инкубация клеток с этомоксиром снижала потребление O2, сопряженное с синтезом АТФ, практически до нуля. Исследование механизма действия ЛПС на липидный метаболизм показало, что ЛПС снижал окисление жирных кислот, экспрессию транскрипционного фактора PPARalpha, регулирующего окисление жирных кислот, приводил к накоплению триацилглицеринов, росту липидных гранул в цитоплазме, увеличению экспрессию ADRP, поверхностных белков липидных гранул, регулирующих липолиз. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ЛПС-активируемые сигнальные механизмы, приводящие к торможению окисления жирных кислот и энергетическому дефициту, могут являться причиной снижения эффекта АДГ на увеличение ОП, наблюдаемое в присутствии бактериального патогена.

РАЗНООБРАЗИЕ РЕЦЕПТОРОВ НЕЙРОГИПОФИЗАРНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ ФУНКЦИИ В ПОЧКАХ У КРЫС

А.В. Кутина
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Нонапептиды нейрогипофиза, представители одной из наиболее распространенных гормональных систем у животных, полифункциональны и участвуют, главным образом, в регуляции водно-солевого обмена и репродукции. У млекопитающих они представлены вазопрессином (АВП) и окситоцином (ОТ), у других позвоночных – чаще вазотоцином и мезотоцином. В ряду позвоночных идентифицировано 5 основных подтипов рецепторов к нейрогипофизарным гормонам, из которых у млекопитающих по данным исследований генома методами биоинформатики обнаружено 4 подтипа: V1aR, V1bR, V2R, OTR. Целью работы было исследование эффектов различных доз АВП и ОТ у крыс на функции почек и водно-солевой обмен, а также анализ обусловленности выявленных эффектов тем или иным подтипом рецепторов с использованием селективных агонистов и антагонистов. Нонапептиды вводили на фоне водной нагрузки для подавления секреции гормонов нейрогипофизом. В дозе 0,005 нмоль на 100 г массы тела АВП затормозил развитие водного диуреза после водной нагрузки и снизил экскрецию натрия. Известно, что эти эффекты в почке обусловлены активацией V2R. При повышении дозы АВП в 3 раза избирательно возросла экскреция калия, в 30 раз – наблюдался натрийурез, калийурез и интенсивная реабсорбция осмотически свободной воды. Селективный калийурез воспроизводился введением агониста V1bR, а натрийурез – активацией V1aR. Антагонист OTR не повлиял на эффекты высокой дозы АВП, антагонист V1aR устранил натрийурез при сохранении калийуретического и антидиуретического действия гормона. ОТ в дозе 0,005 нмоль на 100 г массы тела умеренно повысил выведение натрия и способствовал более быстрому развитию водного диуреза, повышению клиренса осмотически свободной воды. При увеличении дозы ОТ наблюдались те же эффекты, что и для АВП (антидиурез, калийурез, усиление натрийуреза). Таким образом, в зависимости от действия того или иного гормона нейрогипофиза и его концентрации в крови меняется спектр активируемых подтипов рецепторов и, вследствие этого, доминирующий эффект на функции почек: от усиления водного диуреза до антидиуреза, от повышения реабсорбции натрия до роста его выведения или селективного калийуреза, что позволяет тонко подстраивать регуляцию водно-солевого обмена. *Работа выполнена при поддержке РНФ (грант № 18-15-00358).*

РОЛЬ В-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МОДУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА

Е.В. Балботкина
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Влияние вегетативной нервной системы на функции почек обсуждается длительное время. Показано разнонаправленное влияние ее симпатического и парасимпатического отделов на экскрецию воды и ионов почками. Установлено сохранение основных функций почек при их денервации. Цель работы – оценить влияние блокады β-адренорецепторов (β-АР) на функции почек крыс при изменении водно-солевого баланса. Опыты выполнены на самках крыс линии Вистар массой тела (м.т.) 159-234 г. Неселективный β-адреноблокатор (β-АБ) пропранолол (0.5 мг) и селективные β1-АБ атенолол (0,2 мг) и β2-АБ ICI-118551 (0,1 мг) вводили внутрибрюшинно за 30 мин до пероральных нагрузок: водной – 2 мл воды, натриевой изотонической – 5 мл 0.9% раствора NaCl и гипертонической – 1.8 мл 2,5% раствора NaCl, или на фоне неизмененного водно-солевого баланса. Контролем служили животные без введения β-АБ. Объем нагрузок и дозы препаратов рассчитывали на 100 г м.т. В пробах мочи измеряли осмоляльность, концентрацию креатинина, Na^+ и Cl^-. Параметры деятельности почек рассчитывали на 100 г

м.т. за 1 или 2 ч и представляли как M±m. Использование β-АБ не влияло на функции почек крыс в стандартных условиях водно-солевого баланса. Предварительная неселективная блокада β-АР и блокада β2-АР не меняла осморегулирующую функцию почек в условиях водной нагрузки. Блокада β1-АР вызывала рост реабсорбции осмотически свободной воды до 0,5±0,1 мл (в контроле – 0,2±0,1 мл) и небольшое увеличение экскреции Na^+ за 1 ч. Введение β-АБ, предваряющее поступление избытка Na^+ в виде изотонического раствора NaCl, не влияло на функции почек крыс. Предварительная неселективная блокада β-АР усилила ответ почек на гипертоническую нагрузку NaCl. Наибольший эффект вызывала блокада β1-АР: экскреция Na^+ и Cl^- возросла до 562±23 и 467±17 мкмоль (в контроле – 351±17 и 327±15 мкмоль, соответственно), реабсорбции осмотически свободной и свободной от натрия воды – до -3,3±0,1 и -2,2±0,1 мл (в контроле – -2,5±0,1 и -1,4±0,1 мл, соответственно) за 2 ч ($p<0,05$). Блокада β2-АР эффекта не оказала. Таким образом, установлено, что β-адренергическая система осуществляет модулирующее влияние на регуляцию реабсорбции натрия почками через β1-АР.

Работа выполнена при поддержке средств гранта РНФ № 18-15-00358.

ОСОБЕННОСТИ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

А.В. Прокопенко[1,2], А.С. Марина[1], А.А. Кузнецова[1,2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Высоко эффективная регуляция осмоляльности внеклеточной жидкости у человека связана с необходимостью стабилизировать осмотическое давление сыворотки крови, чтобы удерживать постоянным объем каждой клетки в организме (Наточин, 2012). Ионы натрия являются основными катионами внеклеточной жидкости. Мембраны клеток почечных канальцев отличаются многообразием вариантов транспорта ионов натрия и хлоридов. Муковисцидоз (МВ) – генетически детерминированное заболевание с поражением экзокринных желез, в основе деятельности которых лежит дисфункция хлорных каналов мембран эпителиальных клеток (Nazareth & Walshaw, 2013). Представляло интерес выяснить, как наличие данного дефекта могло влиять на осморегулирующую функцию почек у детей с данной формой патологии. Обследовано 20 детей с МВ и 13 здоровых детей. Функцию почек характеризовали по данным исследования утренних проб мочи после ограничения жидкости в течение ночи (контрольный период) и после питья воды (10 мл/кг). Показатели функций почек рассчитывали по стандартным формулам и нормализовали на 1.73 $м^2$ площади поверхности тела. Данные представлены как M±m. Различия считали значимыми при $p<0.05$. В контрольном периоде у пациентов с МВ выявлен более высокий уровень мочеотделения за счет повышения клиренса осмотически активных веществ по сравнению с здоровыми детьми; реабсорбция осмотически свободной воды была одинаковой в обеих группах. Водная нагрузка приводила к значимому снижению осмоляльности мочи и усилению диуреза за счет увеличения выведения осмотически свободной воды у обследуемых. Прирост клиренса осмотически свободной воды составил 2.2±0.5 при МВ и 2.7±0.5 мл/мин ($p>0.05$) у здоровых детей, соответственно. Выявлена высокая корреляции между показателями исходной осмоляльности мочи и степенью ее снижения после водной нагрузки в обеих группах обследуемых. Скорость клубочковой фильтрации была в пределах нормальных значений у пациентов с МВ и здоровых детей как в контрольном периоде, так и после питья воды. Физиологический анализ функционального состояния почек у детей с МВ показал, что у них эффективно поддерживается осмоляльность сыворотки крови для стабилизации объема клеток за счет адекватной осморегулирующей функции. *Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 18-15-00358.*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ ПРИ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

А.И. Гоженко
Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, Одесса, Украина

Разработаны и апробированы физиологически обоснованные пробы для определения функционального почечного резерва (ФПР) у человека и экспериментальных животных, основанные на пероральном приеме хлорида натрия. В исследованиях при остром повреждении почек (ОПП) в эксперименте изучены основные почечные функции и процессы. На экспериментальных моделях токсического и гипоксического ОПП показано, что первичным патогенетическим звеном является повреждение канальцевого отдела с последующим адаптивным уменьшением кровотока за счет активации внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы. Установлено, что при этом временно снижается масса функционирующей паренхимы, путем снижения фильтрации в клубочках, степень уменьшения которой определяется угрозой ренальной потери натрия, но при проведении пробы на ФПР фильтрация возрастает. Сделан вывод о том, что при ОПП показатели ФПР позволяют прогнозировать возможность восстановления поврежденных нефронов. Восстановление способности реабсорбировать натрий сопровождается увеличением количества функционирующей паренхимы почек.

Определение ФПР у больных с хронической болезнью почек (ХБП) (сахарный диабет I и II типа, гипертоническая болезнь, ВИЧ-нефропатия) позволили установить, что снижение фильтрации обусловлено стойкой утратой части почечной паренхимы, а также наличием временно не функционирующей паренхимы почек, которая представлена поврежденными нефронами. В механизмах поврежденных нефронов доминирует либо первичное повреждение эндотелия (сахарный диабет) либо первично канальцевые повреждения (цитостатики и другие лекарственные препараты), с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, которая обеспечивает функционирование нефронов, способных поддерживать водно-солевой гомеостаз, в первую очередь натриевый баланс.

Увеличение, после солевой нагрузки, клубочковой фильтрации в отключенных при повреждении нефронах сопровождается увеличением ФПР, показателей мочевого синдрома, что свидетельствует также о возможности их реституции.

Таким образом, определение ФПР не только позволяет установить количество функционирующей паренхимы почек, охарактеризовать функциональное состояние нефронов, но и выявить резервы их восстановления, что является обоснованием необходимости механизмов и эффективности нефропротекции, структура которой обосновывается.

РОЛЬ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ДИСТАЛЬНЫХ СОЛЕВЫХ ТРАНСПОРТЕРОВ ПОЧКИ В РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

К.М. Мутиг[1,2], В.М. Трухан[1], Ю.Б. Порозов[1], Т.И. Мельникова[1], В.В. Кадочников[1], Д.С. Островерхова[1]
[1]Институт трансляционной медицины и биотехнологии, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; [2]Медицинский университет Шарите, Берлин

Реабсорбция соли в дистальном отделе нефрона играет ключевую роль в регуляции водно-солегого гомеостаза и артериального давления. Данный процесс зависит от активности почечного Na^+-K^+-$2Cl^-$ котранспортера (NKCC2) в толстом восходящем сегменте петли Генле и Na^+-Cl^- котранспортера (NCC) в дистальном изогнутом канальце. Фосфорилирование треониновых и сериновых остатков в N-терминальных участках данных структурно близких мембранных белков значительно повышает их транспортную функцию. Серин-треониновые киназы семейства WNK играют ключевую роль в фосфорилировании и активации дистальных солевых транспортеров, NKCC2 и NCC. Дефосфорилирование и деактивация данных транспорных белков зависит от активности определенных фосфатаз, таких как кальциневрин или протеинфосфатаза 1. Исследования нашей группы на моделях грызунов демонстрируют, что гиперактивность фосфокиназ или недостаточная активность кальциневрина под воздействием диетических или фармакологических манипуляций приводят к почечной задержке соли и гипертонии. Результаты иммуногистохимических и биохимических методов указывают на причинно-следственную связь между WNK-зависимой активацией солевых транспортеров и повышением артериального давления у грызунов. Биоинформатический анализ вовлеченных сигнальных каскадов указывает на возможность фармакологического ингибирования фосфокиназ или их непосредственных субстратов с целью снижения артериального давления.

АММИАКЭКСКРЕТИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ЖИВЫХ ДОНОРОВ ЧАСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

П.Н. Савилов, Д.В. Молчанов
Воронежский государственный медицинский университет, Воронеж; Тамбовская центральная районная больница, с. П-Пригородное, Тамбовская обл., Россия

В опытах на 146 беспородных белых крысах исследовали влияние трёхдневного курса гипербарической оксигенации (ГБО, 3 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки), на содержание аммиака (Ам), Глутамина (Гн), мочевины (М) в почках, артериальной (АК) и венозной (почечная вена, КПВ) крови и моче животных с резекцией (РП, 15-20% массы органа)части левой доли печени (контрольная группа). Исследования проводили на 3-и сутки п/о периода. Установлено, что применение ГБО после РП, нормализуя содержание Ам в АК (норма 0,107±0,006 ммоль/л) , снижала концентрацию Ам в КПВ (норма 0,127±0,007 ммоль/л) и почках (норма 1,95 ± 0,11 ммоль/кг сырой ткани), соответственно, на 19% и 26%. При этом в моче его концентрация увеличивалась на 32% относительно контроля и на 68% выше нормы (1,12±0,12 ммоль/л). В условиях ГБО концентрация Гн в АК не изменялась, но в КПВ избирательно снижалась на 22% относительно контроля. В почках она превышала норму (2,41±0,18 ммоль/кг сырой ткани) на 31%. Применение ГБО вызывало увеличение концентрации М в АК и КПВ, относительно контроля, соответственно, на 63% и 72%; относительно нормы – на 70% и 122% соответственно. В почках концентрация М не изменялась, тогда как в моче превышала норму (34,6±3,3 ммоль/л) на 31%. Следовательно, в условиях гипероксии у крыс с РП на фоне устранения артериальной гипераммониемии стимулируется экскреция ионов аммония с мочой. Это сопровождается развитием дефицита Ам в почечной ткани. Например, в результате его вовлечения в образование «почечного» Гн с его частичной ретенцией в почечной ткани при гипероксии. В свою очередь, сопоставление, динамики содержания Ам и Гн в АК, КПВ и почках оксигенированных крыс на 3-и сутки п/о периода позволяет говорить об активации дезамидирования почками живых доноров части печени в условиях гипероксии «артериального» Гн. Это объясняет увеличение при ГБО экскреции ионов аммония с мочой на фоне нормализации содержания Ам в АК. В условиях ГБО устраняется ингибирующее влияние РП на экскрецию М (необратимая форма связывания аммиака) с мочой. ГБО активирует образование М в самих почках и её поступление из них в кровоток, что является одной из причин увеличения содержания М в АК при гипероксии и сохранения при этом содержания М в почечной ткани в пределах нормы.

СООТНОШЕНИЕ ПРЕССОРНОГО И НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ НОНАПЕПТИДОВ НЕЙРОГИПОФИЗА У КРЫС

А.Е. Боголепова
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Среди физиологических эффектов нонапептидов нейрогипофиза- участие в поддержании водно-солевого баланса, имеющее приоритетное значение для регуляции артериального давления. Взаимодействуя с V1a-рецепторами, эти гормоны изменяют транспорт ионов натрия и воды в клетках канальцев нефрона, сосудистый тонус. Представляло интерес сопоставить прессорный и натрийуретический эффекты гормонов нейрогипофиза и их аналогов, что явилось задачей данной работы. Эксперименты выполнены на ненаркотизированных самках крыс Вистар в соответствии с Российскими и международными правилами работы с лабораторными животными. Дозы препаратов и показатели функций почки приведены в расчете на 100г массы тела. Аргинин-вазопрессин (АВП), аргинин-вазотоцин (АВТ), дезамино-вазотоцин (дАВТ), окситоцин (ОТ) и агонист V1a-рецепторов вазопрессина вводили внутримышечно в дозе 0,05-0,25 нмоль; контролю- 0,9% хлорид натрия. Артериальное давление (АД) измеряли неинвазивным методом на двухканальной установке Coda, концентрацию натрия в моче – на фотометре Sherwood-420. Данные представлены в виде среднего и ошибки среднего (M±m), достоверность отличий по отношению к контролю оценивали при помощи t-критерия Стьюдента и считали значимыми при $p<0.05$. Инъекция гормонов нейрогипофиза и их аналогов резко увеличивала экскрецию натрия и диурез. Натрийурез после введения дАВТ составлял 296±19 (контроль- 6±1; $p<0.05$), у АВП натрийуретический эффект был минимальным – 35±10 мкмоль/120 мин. АВТ увеличил выведение натрия почкой в 32, ОТ – в 20, V1a-агонист в 39 раз по сравнению с контролем ($p<0.05$). Эти же дозы показали различную

прессорную активность. Наибольший прирост среднего АД у крыс отмечен через 20 минут после введения АВТ - 48±4,1 (контроль – 9,8±1,7; p<0.05), после инъекции V1a-агониста увеличение АД составило 30,1±4,3 (p<0.05); при действии АВП и дАВТ – 20,1±4,2 и 28±3,8, соответственно и не имело статистически значимых отличий от аналогичного показателя контрольной группы- 10±2,1мм рт. ст. Показано, что V1a-антагонист блокирует индуцированные нейрогипофизарными гормонами повышение АД [Боголепова, 2018] и натрийурез [Голосова и др., 2015]. Эти эффекты реализуются через один подтип рецепторов вазопрессина, однако в исследованном диапазоне доз нонапептидов нет зависимости силы их влияния на оба изученных процесса. *Работа поддержана грантом РФФИ (проект №17-04-01027).*

РОЛЬ ОЛИГОМЕРНЫХ ФОРМА БЕЛКА ТАММА–ХОРСФАЛЛА В СТАБИЛИЗАЦИИ КОЛЛОИДА МОЧИ

Н.А. Верлов[1,2], С.Б. Ланда[1], В.Л. Эмануэль[3]
[1]НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ, Гатчина; [2]Университет ИТМО, Санкт-Петербург,; [3]ПСПбГМУ, Санкт-Петербург, Россия

Белок Тамма-Хорсфалла (THP) является специфичным почечным белком, который синтезируется исключительно в эпителиальных клетках, выстилающих толстую восходящую конечность петли Генле. Хотя мономерная молекула имеет молекулярную массу приблизительно 85 кДа, физиологическую функцию белка определяют его олигомерные формы, присутствующие в моче в виде крупных агрегатов размером от единиц, до нескольких десятков МДа. При концентрации белка в низком pH, наблюдается образование геля. Выведение уромодулина с мочой в числе прочего обеспечивает защиту от инфекций мочевыводящих путей, вызванных уропатогенными бактериями. В ряде случаев THP может выполнять защитную роль, являясь ингибитором воспалительной реакции в почках. Уровень уромодулина в моче может представлять собой полезный биомаркер для функции почечных канальцев, так ряд источников указывают на то, что у пожилых пациентов низкая концентрация уромодулина в моче коррелирует с риском прогрессирующего заболевания почек и увеличения риска смертности от почечной недостаточности. Вместе с тем, важнейшей функцией THP является стабилизация коллоида мочи. В настоящее время одним из основных механизмов этой стабилизации предложено считать высокие электроотрицательные свойства характерные для одной из олигомерных форм белка с массой 7 МДа. Данная форма представляет собой глобулу с характерным размером 100 нм и поверхностным зарядом -26 мВ. При развитии патологических процессов, в частности при уролитиазе, наблюдается увеличение концентрации другой олигомерной формы THP с молекулярной массой 28 МДа, размером 400 нм и существенно меньшим поверхностным зарядом - -4 мВ. В нашем исследовании на основании данных полученных при анализе нативной мочи и выделенного THP, образцов полученных от здоровых добровольцев и пациентов с подтверждённым уролитиазом показана роль олигомерных форм THP массой 7 МДа и 28 МДа в стабилизации мочи в широком диапазоне концентрации соли в растворе (в т.ч. в физиологических диапазонах нативной мочи). Полученные данные позволяют судить о реализации двух механизмах стабилизации коллоида мочи в широком диапазоне осмолярности реализуемых за счёт уникальных биофизических свойств THP.

ЭФФЕКТЫ ИНКРЕТИНОМИМЕТИКА ЭКСЕНАТИДА НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ NACL

Т.А. Каравашкина, Е.В. Балботкина
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Инкретин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), помимо участия в гомеостазе глюкозы, является физиологически значимым натрийуретическим фактором, вносящим вклад в регуляцию баланса натрия при его резких сдвигах посредством модуляции активности Na/H-обменника в проксимальном канальце. Для клинической практики большое значение имеют хронические изменения солевого баланса, в том числе задержка натрия и жидкости, связанные с заболеваниями сердечнососудистой системы и хронически высоким потреблением NaCl с пищей. Представляло интерес оценить ионорегулирующую функцию почек и эффект миметика ГПП-1 у крыс, длительно содержащихся на диете с высоким содержанием NaCl. Эксперименты проведены на самках крыс линии Вистар, получавших воду ad libitum и стандартный корм с 0.4% содержанием NaCl или высокосолевой корм (4% NaCl) равной калорийности в течение месяца. В пробах озоленного корма, мочи и сыворотки крови измеряли осмоляльность, концентрацию ионов натрия, калия и хлоридов. Концентрацию атриопептида и альдостерона в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Животные на высокосолевой диете потребляли больше воды и выводили с мочой больше ионов натрия и хлоридов. Осмоляльность сыворотки крови и концентрация ионов натрия и хлоридов у них были ниже, чем у крыс на стандартном рационе, а прибавка в весе выше, что свидетельствует о гемодилюции и задержке жидкости в организме при избытке NaCl. Концентрация атриопептида в плазме крови у обеих групп животных не отличалась; концентрация альдостерона достоверно снизилась в крови крыс, получающих высокосолевой корм. После введения эксенатида (Баета 0.15 нмоль на 100 г массы тела внутримышечно) экскреция почками ионов натрия и хлоридов у животных, получающих корм с разным содержанием NaCl, усилилась в равной степени. При этом у крыс на высокосолевой диете выведение калия было в 2 раза ниже, чем у животных на стандартной диете, и не отличалось от группы контроля. Таким образом, при длительном избыточном потреблении соли с пищей сохраняется выраженное натрийуретическое действие эксенатида. Отсутствие калийуретического эффекта миметика ГПП-1 в этих условиях, вероятно, связано с низким уровнем альдостерона.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН и частично поддержана грантом РФФИ №17-04-01216.

ИОНОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ И ДЛИТЕЛЬНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ИЗБЫТКА NaCl

Т.А. Каравашкина, А.В. Кутина
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Важнейшая роль в поддержании баланса Na в организме и постоянства его концентрации в крови принадлежит почке и системе регуляции ее функций. **Цель *работы*** – сопоставить эффективность выведения почками ионов Na при его кратковременном и длительном избыточном поступлении. Эксперименты выполнены на крысах линии Вистар. Для создания кратковременного избытка NaCl использовали нагрузочные пробы с введением 770 мкмоль Na на 100 г массы тела в виде 2,5% или 0,9 % растворов NaCl *per os* или внутрибрюшинно. Нагрузка 2,5% раствором NaCl вне зависимости от способа введения привела к повышению осмоляльности сыворотки крови и концентрации в ней ионов Na и хлоридов уже через 5 мин после воздействия, к 30-ой минуте изменения нарастали. После введения 0,9% раствора NaCl осмоляльность и концентрация Na в крови не изменились, вырос уровень хлоридов. Все нагрузочные пробы вызвали увеличение диуреза, экскреции хлоридов, ионов Na и калия. За 4 ч было экскретировано 65±3%и 46±5%Na от его введенного количества при пероральной нагрузке 2,5% и 0,9%растворами NaCl, 49±3%и 16±1%Na – при аналогичных внутрибрюшинных нагрузках. Хронический избыток NaCl вызывали содержанием животных на высокосолевой диете при свободном доступе к воде. Корм содержал 4% NaCl, что в 10 раз больше, чем в стандартном корме для грызунов. У крыс на высокосолевой диете по сравнению с животными на стандартном корме повысилось потребление воды, несколько снизились осмоляльность крови и концентрация ионов Na и хлоридов, в 3,5 раза возросла экскреция почками ионов Na, в 2,2 раза – хлоридов. Таким образом, выведение избытка Na происходит существенно быстрее при его пероральном поступлении, что указывает на роль сигналов из желудочно-кишечного тракта для регуляции функции почек. При хроническом избыточном поступлении NaCl с пищей, несмотря на повышенное выведение Na и хлоридов с мочой, происходит задержка NaCl и жидкости в организме. При кратковременном пероральном поступлении избытка NaCl параллельно с натрийурезом увеличивается экскреция калия, а при длительном – не изменяется, что, вероятно, связано с включением в регуляцию солевого обмена минералокортикоидов. *Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН и частично поддержана грантом РФФИ №17-04-01216.*

ЭФФЕКТЫ ГЛЮКАГОНОПОДОБНЫХ ПЕПТИДОВ-1 И 2 НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ ВОДНО-СОЛЕВОГО БАЛАНСА

Т.В. Ковалева
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2) – гормоны, экспрессирующиеся с одного гена и выделяющиеся L-клетками слизистой оболочки кишки в эквимолярном количестве. Они являются важными регуляторами обменных процессов организма, в том числе функции поджелудочной железы. Показано усиление секреции ГПП-1 при поступлении пищи, воды или растворов солей в желудочно-кишечный тракт, а также участие гормона в интеграции ответа почки на нарушения осмотического гомеостаза (Наточин и др., 2016; Наточин и др., 2018). Роль ГПП-2 в этих процессах неизвестна. Цель работы: изучить влияние ГПП-1 и ГПП-2 на восстановление водно-солевого гомеостаза у крыс при гиперволемии и гипернатриемии. Исследования эффектов ГПП-1 и ГПП-2 на работу почки проведены на крысах линии Вистар со смоделированными изменениями водно-солевого баланса организма (гиперволемией, гиперосмией). Для защиты от быстрой деградации в организме ГПП-1 и ГПП-2 во всех сериях экспериментов вводили после предварительной инъекции ингибитора дипептидилпептидазы-4 вилдаглиптина. При нормальном водно-солевом балансе введение ГПП-1 значительно усилило диурез и натрийурез у крыс, а ГПП-2 - не влиял на мочеотделение и экскрецию катионов. При гиперволемии, вызванной введением 0.9% раствора NaCl, ГПП-1 усилил диурез в 7 раз, повысил экскрецию ионов натрия и кальция в 5 раз, калия и магния в 2 раза. ГПП-2 в этих условиях снизил диурез, а также экскрецию ионов натрия в 2 раза. При гиперосмии и гипернатриемии, вызванных введением 2.5% раствора NaCl, ГПП-1 увеличил диурез и экскрецию ионов натрия в 2 раза, экскрецию кальция в 3 раза. Диурез, экскреция ионов натрия и кальция снизилась в 2 раза при введении ГПП-2 у крыс с гипернатриемией. Таким образом, были выявлены противоположно направленные эффекты ГПП-1 и ГПП-2 на функции почек крыс при сдвигах электролитного баланса. ГПП-2 при гиперволемии, связанной с избытком натрия в организме, снижает диурез и замедляет экскрецию ионов натрия. В аналогичных условиях действие ГПП-1 направлено на восстановление гомеостаза: существенно усиливается диурез и ускоряется выведение избытка натрия почками. *Работа поддержана грантом РФФИ № 18-315-00291 мол_а и программой Президиума РАН №43.*

МОДЕЛЬ ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ: ВЛИЯНИЕ ПРОЛАКТИНА НА МАНИФЕСТАЦИЮ Na^+/K^+-АТФазы В СТРУКТУРАХ ПОЧКИ КРЫС

Н.С. Павлова, Т.А. Балакина, О.В. Смирнова
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

Холестаз беременных, одно из самых распространённых заболеваний печени во время беременности, характеризуется нарушением желчетока и дополнительной гиперпролактинемией на фоне повышенного уровня пролактина у беременных. В нашей лаборатории были проведены исследования, показавшие рост концентрации пролактина в крови крыс, сопровождавшийся изменением суточного диуреза и натрийуреза в модели холестаза беременных, поэтому была выдвинута гипотеза о ключевой роли Na^+/K^+-АТФазы как конечной мишени патологического действия пролактина в реабсорбирующих структурах почек: проксимальных канальцах и внешнем мозговом слое. Цель исследования – изучение влияния гиперпролактинемии на манифестацию α1-субъединицы Na^+/K^+-АТФазы в проксимальных канальцах корового слоя и внешнем мозговом слое в модели холестаза беременных. Работу проводили на беспородных самках белых крыс, объединённых в группы: интактные, с гиперпролактинемией, с обструктивным холестазом, с обструктивным холестазом на фоне гиперпролактинемии. У животных

измеряли манифестацию Na^+/K^+-АТФазы в проксимальных канальцах корового слоя и во внешнем мозговом слое почек методом иммуногистохимии, а также суточный натрийурез и экскрецию натрия. Показано, что суточная экскреция натрия достоверно растёт у крыс с обструктивным холестазом без гиперпролактинемии и на ее фоне в сравнении с интактными крысами ($p<0,05$). Иммуногистохимическим методом было показано, что во внешнем мозговом слое экспрессия α1-субъединицы Na^+/K^+-АТФазы снижается у крыс с холестазом без гиперпролактинемии и на ее фоне в сравнении с интактными ($p<0,05$). В проксимальных канальцах корового слоя показано, что экспрессия α1-субъединицы Na^+/K^+-АТФазы достоверно понижается у крыс с обструктивным холестазом на фоне гиперпролактинемии в сравнении с интактными крысами ($p<0,05$). Таким образом, пролактин является негативным регулятором Na^+/K^+-АТФазы в реабсорбирующих структурах почки крыс, что может вносить вклад в патогенез холестаза беременных.

ЯПОНСКИЙ ПЕРЕПЕЛ (*COTURNIX JAPONICA*) - НОВЫЙ МОДЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ ДЛЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ СЕРДЦА

Т.С. Филатова[1,2], Д.В. Абрамочкин[1,2]
[1]Кафедра физиологии человека и животных МГУ им. М.В. Ломоносова; [2]Кафедра физиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Характеристики электрической активности миокарда определяются набором имеющихся в кардиомиоцитах ионных токов. В частности, скорость фаз(ы) реполяризации сердечного потенциала действия (ПД) зависит от реполяризующих калиевых токов: быстрого, IKr, и медленного, IKs, токов задержанного выпрямления, транзиторного, Ito, и ультрабыстрого, IKur. У человека два последних тока в наибольшей степени определяют длительность ПД, а следовательно – длительность периода рефрактерности миокарда. В то же время кардиомиоциты наиболее популярных лабораторных животных – мышей и крыс – лишены IKr и IKs. Кардиомиоциты морских свинок имеют IKr и IKs, но, в отличие от человеческих, лишены Ito. Кролики, кардиомиоциты которых наиболее близки к человеческим по набору ионных токов, имеют высокую стоимость. В связи с этим, представляется актуальным поиск новых недорогих модельных объектов для проведения фундаментальных электрофизиологических исследований и тестирования потенциальных антиаритмических препаратов. В докладе будут представлены результаты исследования характеристик электрической активности японского перепела и лежащих в ее основе ионных токов, выполненные с помощью внутриклеточной регистрации ПД острыми стеклянными микроэлектродами и регистрации токов методом пэтч-кламп в конфигурации whole-cell. Оказалось, что электрическая активность и ионные токи в предсердном и желудочковом миокарде перепела сходны с таковыми у млекопитающих. В частности, реполяризация обусловлена токами Ito, IKs и IKr, которые подавляются блокаторами 4-аминопиридином (3 мМ), HMR 1556 (3 мкМ) и E-4031 (10 мкМ), соответственно. Эти блокаторы вызывают выраженное замедление реполяризации как в желудочковом, так и в предсердном миокарде перепела. Стабильность потенциала покоя обеспечивается калиевым током входящего выпрямления IK1, который у перепела ярко выражен не только в желудочковых, но и в рабочих предсердных миоцитах, подобно млекопитающим и в отличие от большинства холоднокровных позвоночных. В предсердных, но не в желудочковых, миоцитах перепела стимуляция мускариновых рецепторов индуцирует калиевый ацетилхолинзависимый ток входящего выпрямления IKACh. Итак,по своим электрофизиологическим свойствам миокард перепела более сходен с человеческим,чем миокард наиболее доступных лабораторных млекопитающих.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИИ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ЭКТОТЕРМНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИБЛИЖАЕТ К ПОНИМАНИЮ ПРИЧИН АРИТМОГЕННОСТИ МИОКАРДА ТОРАКАЛЬНЫХ ВЕН

В.С. Кузьмин
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Кардиомиоциты у позвоночных животных в постнатальном онтогенезе могут быть обнаружены за пределами камер сердца, формируя так называемую «экстракардиальную» миокардиальную ткань. «Экстракардиальный» миокард присутствует в стенке торакальных (т.е. легочных и полых) вен большинства млекопитающих, включая человека, а кроме того, в стенке венозного синуса эктотермных позвоночных животных, таких как амфибии, рептилии. Миокард торакальных вен является объектом пристального внимания так, как предполагается, что эта ткань служит источником предсердных аритмий. Биоэлектрическая эктопическая активность в миокариальной ткани легочных и полых вен является причиной возникновения фибрилляции предсердий (ФП) у человека в большинстве случаев. Проблема аритмогенности миокарда торакальных вен связана с вопросами морфогенеза сердечно-сосудистой системы, молекулярно-генетического контроля эмбрионального развития сердца, контроля электрической активности и развития пейсмекера сердца позвоночных животных. Сравнительный подход, а также исследование постнатального преобразования электрофизиологических свойств миокарда торакальных вен способствуют пониманию причин их аритмогенности в зрелом организме. В ряде наших экспериментальных исследований показано, что все миокардиальные структуры, связанные с венозным синусом, у эктотермных животных могут являться источником автоматии и вносят вклад в формирование ритма сердца. Характер и локализация автоматической/пейсмекерной активности миокардиализованного венозного синуса и связанных с ним торакальных вен значительно меняется при адренергической стимуляции, может приобретать эктопический характер. С другой стороны, у млекопитающих животных все суправентрикулярные структуры, в тех или иных условиях обладающие способностью к формированию эктопической активности приводящей к ФП, филогенетически относятся к производным эмбрионального венозного синуса, либо приобретают «электрофизиологический фенотип» сходный с таковым в венозном синусе в ходе постнатального развития. Возможно, что предрасположенность «экстракардиального» миокарда торакальных вен к аритмогенной активности обусловлена его филогенетической связью с венозным синусом – пейсмекерной структуры класса позвоночных животных.

Поддержано грантом РФФИ 17-04-01921.

MEGAHERTZ COMPRESSION OF NANOSECOND ELECTRIC PULSES FOR CARDIAC STIMULATION AND DEFIBRILLATION

A.G. Pakhomov, Iu. Semenov, U. Mangalanathan, O.N. Pakhomova, S. Xiao, C. Zemlin
Frank Reidy Research Center for Bioelectrics, Old Dominion University, Norfolk, VA, USA

Sudden cardiac arrest is most frequently caused by ventricular fibrillation, which can be terminated by a brief and intense electric shock. High-amplitude, nanosecond electric pulses (nsEP) were proposed to achieve high efficiency of defibrillation along with a reduction in the shock energy1. nsEP could be advantageous because [1] membranes are charged by displacement currents, so the shock energy is reduced [2] citric field penetrates deeper and is distributed more uniformly, [3] excitation occurs simultaneously under anode and cathode and in the volume between them, thereby minimizing the chance of reentry arrhythmias even in case of electric inhomogeneities such as post-infarction scars, [4] simultaneous excitation of the myocardium is most effective to stop any excitation wavefronts of fibrillation, [5] in case of electroporation, pores are limited to 1–1.5 nm ("nanopores"), so undesired transmembrane leaks are reduced, and [6] transient inhibition of voltage-gated Na+ and Ca2+ channels by nsEP2 may assist the anti-arrhythmic effect. However, experiments in isolated ventricular cardiomyocytes revealed signs of nanoporation (Ca2+ waves, afterdepolarization waves, and sustained depolarization) already at the stimulation threshold by 200- and 800-ns pulses [3–4]. While such damages had no apparent effect on nsEP defibrillation1, these findings prompted for search for safer protocols. We found that delivering nsEP in bursts of 100–1000 pulses at MHz or near-MHz frequencies enables marked reduction of stimulation thresholds and excitation without damage. MHz compression of nsEP bursts is a promising defibrillation and cardiac stimulation modality; however, it remains to be established if benefits outlined above [1–6] for single nsEP are valid for MHz bursts as well. *Support: NIH R01HL128381 and AFOSR MURI FA9550-15-1-0517 (both to AGP.)*

1. Varghese, F. et al. Cardiovasc Res, doi:10.1093/cvr/cvx172 (2017).
2. Nesin, V., Bowman, A. M., Xiao, S. & Pakhomov, A.G. Bioelectromagnetics 33, 394-404, doi:10.1002/bem.21696 (2012).
3. Semenov, I. et al. Sci Rep 8, 8233, doi:10.1038/s41598-018-26521-2 (2018).
4. Azarov, J. E., Semenov, I., Casciola, M. & Pakhomov, A. G. J Cardiovasc Electrophysiol 30, 392-401, doi:10.1111/jce.13834 (2019).

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

И.М. Рощевская[1], С.Л. Смирнова[2], И.Б. Цорин[1], В.Н. Столярук[1], М.Б. Вититнова[1], Л. Г. Колик[1], С.А. Крыжановский[1]
[1]НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва; [2]ФИЦ Коми научный центр УрО РАН, Сыктывкар, Россия

Алкогольная кардиомиопатия, формирующаяся при хроническом алкоголизме приводит к электрофизиологической нестабильности миокарда и летальным исходам. Кардиоэлектрическое поле на поверхности тела, последовательность деполяризации субэпикарда предсердий и желудочков сердца у крыс с алкогольной кардиомиопатией исследовано методом множественной синхронной кардиоэлектротопографии. Алкогольную кардиомиопатию вызывали по ранее разработанной экспериментальной трансляционной модели, формирующейся через 6 месяцев принудительного приема 10 % раствора этанола.

У крыс с алкогольной кардиомиопатией на начальных этапах деполяризации предсердий выявлено формирование очагов ранней деполяризации в правом и левом предсердиях, от которых распространяются независимые фронты волны возбуждения. Алкогольная кардиомиопатия приводит к изменению последовательности деполяризации предсердий по сравнению с контрольными животными, не употреблявшими алкоголь.

Выявлены изменения последовательности возбуждения желудочков сердца у крыс с алкогольной кардиомиопатией, увеличение неоднородности деполяризации правого и левого желудочков сердца, локальные задержки распространения волны возбуждения, изменение соотношения последовательностей деполяризации субэпикарда правого и левого желудочков сердца при сохранении общей длительности деполяризации.

Алкогольная кардиомиопатия приводит к существенному увеличению неоднородности деполяризации предсердий и желудочков сердца, значимым изменениям пространственных и временных параметров электрического поля сердца на поверхности тела в период начальной предсердной и желудочковой активности. Таким образом выявлены источники формирования электрической нестабильности миокарда и вероятные причины возникновения фибрилляции при алкогольной кардиомиопатии.

ОКИСЛЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХОЛЕСТЕРИНА В БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.Г. Одношивкина[1], А.М. Петров[1,2]
[1]Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, кафедра нормальной физиологии; [2]Казанский институт биохимии и биофизики, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

Гидроксихолестерины (оксистеролы) – продукты ферментативного и не ферментативного окисления холестерина. О роли гидроксихолестеринов в регуляции сердца и развитии сердечно-сосудистых патологий известно крайне мало. 24-гидроксихолестерин (24ГХ) – основной метаболит холестерина в мозге, свободно проникающий через ГЭБ в циркуляцию, где его концентрация зависит от нейрональной активности, возраста и изменяется при патологиях, например, при атеросклерозе. Образование 25-гидроксихолестерина (25ГХ) происходит под действием холестерин 25-гидроксилазы, экспрессия которой значительно усиливается макрофагами и дендритными клетками в ответ на стимуляцию липополисахаридом или интерфероном. Концентрация 25ГХ в плазме повышается при сосудистых заболеваниях, сопряженных с воспалительными реакциями, в том числе атеросклерозе. Цель работы – исследовать эффекты ГХ на активацию бета-адренорецепторов (бета-АР) агонистом – изопротеренолом, 10–100 нМ (ИЗО). Регистрацию сократимости (Tissue Bath System), детекцию Ca^{2+}-транзиента (Fluo-4AM) и продукции NO (DAF-FM) проводили на изолированных предсердиях мышей. Аппликация 24ГХ и 25ГХ не оказывала влияния на амплитуду сокращений, величину Ca^{2+}-транзиента, и на флуоресценцию DAF-FM, отражающую изменение продукции NO. Агонист бета-АР ИЗО доза-зависимо увеличивал сократимость предсердий, что сопровождалось увеличением Ca^{2+}-тран-

зиента, и флуоресценции DAF-FM. Предварительная обработка 24ГХ (от 4 нМ–1 мкМ) также, как и 25ГХ (0,1, 1 мкМ) значительно угнетала опосредованную ИЗО инотропную реакцию. Проявление депресантного эффекта ГХ при низкой концентрации (4 нМ 24ГХ и 0,1 мкМ 25ГХ), говорит о чрезвычайно высокой чувствительности бета-АР реакций к данным ГХ. Обработка 24ГХ и 25ГХ заметно ослабляла усиление Ca2+-транзиента, индуцированное ИЗО. В то же время, повышение флуоресценции DAF-FM в ответ на ИЗО практически не изменилось в предсердиях, обработанных 24ГХ и снижалась в предсердиях, обработанных 25ГХ. Таким образом, снижение инотропного ответа, вызванного ИЗО, может быть связано с пониженным Ca^{2+}-транзиентом после воздействия ГХ. Исследование механизма эффектов 24ГХ и 25ГХ и модуляции ими бета-адренергического ответа продолжается и указывает на роль фосфодиэстеразы IV, NO синтазы и GRK2/3.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-00058.

АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС II ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА И ИХ КОРРЕКЦИЯ РЕГУЛЯТОРОМ СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА

С.Г. Дзугкоев[1], О.Ю.Гармаш[2], Ф.С. Дзугкоева[1]
[1]Институт биомедицинских исследований – филиал ФНЦ Владикавказский научный центр РАН, Владикавказ; [2]Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр МЗ РФ, Беслан, Россия

Целью работы было изучение биохимических и функциональных показателей эндотелиальной дисфункции у больных ИБС со стенокардией II функционального класса (ФК) и разработка способа комплексной терапии. Исследования проведены на базе ФГУ Северо-кавказского многопрофильного медицинского центра и отдела патобиохимии ИБМИ ВНЦ РАН и РСО-А. Обследовано 40 человек, из них 20 больных с ИБС стенокардией II ФК с длительностью от 4 до 10 лет и 20 здоровых лиц (контрольная группа). Диагноз ИБС был верифицирован на основании анамнестических данных, холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления и велоэргометрии. Биохимические исследования производили в сыворотке крови. Определяли интенсивность ПОЛ, активность антиоксидантной системы, содержание в плазме крови стабильных суммарных конечных метаболитов оксида азота (NO2- и NO3- или NOx) содержание общего холестерина (ОХС), ХС ЛПВП и ХС ЛПНП рассчитывали по формуле В.Т. Фридвальда (1972) и триглицериды. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel. У больных с ИБС на фоне клинических проявлений выявлена активация процессов свободно-радикального окисления в эритроцитах, о чем свидетельствует статистически достоверное повышение в них концентрации МДА. Причиной активации процессов ПОЛ наряду с образованием активных форм кислорода, является угнетение антиокислительной системы клеток, что проявляется снижением активности СОД, каталазы и концентрации церулоплазмина. На фоне окислительного стресса выявлено снижение концентрации суммарных метаболитов NO, что проявлялось вазоконстрикторными влияниями и приступами стенокардии. Анализ данных обмена ХС показал повышение общего ХС, ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП и повышение коэффициента атерогенности. Атерогенные изменения сопровождались нарушением биодоступности NO и гипертензией. Данные показали, что комплексное лечение с ингибитором синтеза ХС с аторвастатином привело к снижению содержания ОХС и атерогенных ЛПНП, тогда как ХС ЛПВП повысился. Эти изменения происходили в условиях неполного угнетения показателей окислительного стресса и повышения уровня оксида азота – основного вазодилатирующего фактора.

ФОРМИРОВАНИЕ КЛАСТЕРНЫХ ПОЛЕЙ СЕРДЦА

А.И. Полунин, И.Н. Полунин, В.Р. Горст
Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ, Астрахань, Россия

Длительно занимаясь исследованием физиологии сердца с применением электронной микроскопии, спаренных плавающих микроэлектродов с регулируемым расстоянием с учетом клеточных размеров кластеров, нами детально изучены механизмы ритмообразовательной функции. Ритмообразовательная функция сердца обеспечивается центрами проводниковой системы. Роль функциональных единиц в проводниковой системе сердца выполняют кластеры истинных, латентных и пуркинеподобных клеток синоатриального и атриовентрикулярного узлов. При электрическом взаимодействии пейсмекерных внутрикластерных клеток посредством особых механизмов, таких как межкластерное стимуляционное и электротоническое взаимодействие, метаболическая кооперация, формируются частота и ритм сердечных сокращений. Благодаря наличия внутрикластерной синхронной автоэлектрической активности пейсмекерных клеток, одновременно с этим образуются и интегральные электрические разряды кластеров. Они представляют собой мощные электрические импульсы возбуждения, передающиеся по проводниковой системе предсердиям и желудочкам, обеспечивая их строго последовательную сократительную работу по перекачиванию крови из вен в артерии. Кроме того, следует обратить особое внимание на формирование интегральных электрических потенциалов в кластерах сердца. В соответствии с законом Ленца эти интегральные электрические разряды сопровождаются магнитными полями. По своей природе это тонкоэнергетические квантовые поля, рожденные интегральной биоэлектрической активностью кластеров, и поэтому, названные нами кластерными полями. В сердце во время его работы образуется мощное поле энергии и информации, пересекающее все участки тела организма, оказывая влияние не только на само сердце, но и воздействуя на все физиологические механизмы организма в целом. Исходя из этого, становится понятным, что сердце – в физическом понимании – является диполем, находящемся в объемном проводнике – в грудной клетке, стремящемся в бесконечность. А с физиологических позиций сердце – это не только мышечный насос, распределяющий кровь по всему организму, но это еще и орган, обеспечивающий выход за пределы собственного организма, посредством формирования тонкоэнергетических полей, настраиваясь на потенциалы в квантовом мире и участвующий в регуляции внутреннего состояния организма.

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ МОЗГА ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЁТА

И.Б. Козловская, Е.С. Томиловская, А.И. Григорьев
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

У десяти участников КП средней длительностью 189 дней с использованием воксельной морфометрии в Т1-взвешенных МРТ-изображениях головного мозга анализировали объём серого вещества и спинномозговой жидкости до начала КП, а затем – на 7–9 и 180–209 сутки после его завершения. Объём серого вещества после космического полёта обнаружил достоверное снижение, максимально выраженное (3,3%) в орбито-фронтальной и височной областях коры больших полушарий. Через 6 месяцев после завершения полёта объём серого вещества восстанавливался, оставаясь, однако, несколько сниженным в средней височной извилине правого полушария (на 1,2% по сравнению с предполётным уровнем). Объём жидкости, в том числе в желудочках головного мозга, после полёта был увеличен, максимальные изменения наблюдались в 3-м желудочке (на 12,9%). Объём субарахноидального пространства в районе вертекса при этом был существенно снижен. Через 6 месяцев после завершения КП объёмы желудочков головного мозга не отличались от предполётных значений, вместе с тем субарахноидальное пространство оставалось увеличенным даже по сравнению со значениями, полученными в первые 10 дней после КП. Полученные данные позволяют заключить, что длительное пребывание в условиях невесомости обусловливает развитие функциональных перестроек в головном мозге. При этом потери объёма серого вещества компенсируются в течение 6 месяцев после завершения космического полёта, в то время как изменения жидкостных пространств головного мозга сохраняются в течение более длительного периода.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ МОТОРНЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА, УЧАСТВУЮЩИХ В КОРТИКАЛЬНОМ КОНТРОЛЕ ХОДЬБЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

И.В. Саенко[1], А.В. Хижникова[2], Э.А. Змейкина[2], Е.И. Кремнева[2], Л.А. Черникова[2], И.Б.Козловская[1]
[1]ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, [2]Научный центр неврологии, Москва, Россия

До недавнего времени основным направлением исследований в неврологии было картирование областей мозга, связанных с определенным неврологическим нарушением [Gillebert C.R., 2011, Bartolomeo P. 2011]. Однако этот подход, несмотря на все свои преимущества, не дает представления о функционировании и взаимодействии обширных нейронных сетей. А именно такая информация, по последним данным, необходима для определения обеспечения мозгом той или иной функции [He X., 2014, Doricchi F., 2008]. Для изучения этих процессов во всем мире интенсивно развивается такое направление как коннектомика [Лебедева Н.Н., 2017]. Одним из методов изучения коннектома является функциональная коннективность, позволяющая оценивать взаимодействия между нейрональными единицами по данным, полученным способом фМРТ, ЭЭГ и т.п. В последние годы в мире для изучения основных сенсорных, эмоциональных и когнитивных процессов в норме и у пациентов с различными заболеваниями ЦНС все активнее применяется новая разновидность технологии фМРТ – фМРТ в состоянии покоя (фМРТп). В данном исследовании были совмещены возможности технологий фМРТ в состоянии покоя (фМРТп) и фМРТ – парадигмы (при выполнении задания) и тем самым расширен спектр возможностей исследования реорганизации систем головного мозга, ответственных за локомоции как в норме, так и при патологии. Данный исследовательский протокол позволил изучать как процессы нейропластичности, связанной с локомоцией, так и оценить её изменений в ходе реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление и коррекцию ходьбы с использование мультимодального экзоскелетонного комплекса. Полученные данные о достоверном усилении связи между M1 и зонами SMA в обоих полушариях, больше в непораженном до реабилитации по сравнению с нормой (0,42 и 0,29 против 0,19 и 0,1), и тенденция к достоверному ее снижению после реабилитации (0,38 и 0,24) при оценке изменений фМРТ покоя могут свидетельствовать о важнейшей роли премоторной коры в восстановлении нарушенных двигательных функций у больных, перенесших инсульт, особенно у больных с более грубым поражением двигательных функций.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА ПРИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ПОМОЩЬЮ ЭКЗОСКЕЛЕТА КИСТЕЙ РУК, УПРАВЛЯЕМОГО ИНТЕРФЕЙСОМ МОЗГ-КОМПЬЮТЕР

А.А. Фролов[1,2], П.Д. Бобров[1,2], Е.В. Бирюкова[1,2], А.В. Сильченко[1,4], А.А. Кондур[3]
[1]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; [3]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ); [4]МГУ, им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Рассмотрены особенности гемодинамической, полученной с помощью функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ), и электроэнцефалографической (ЭЭГ) активности мозга при восстановлении двигательных функций у пациентки с обширным постинсультным корково-подкорковым поражением мозга в левом полушарии. Пациентка проходила курс нейрореабилитации с применением экзоскелета кистей рук, управляемого интерфейсом мозг-компьютер (ИМК), основанным на кинестетическом воображении раскрытия кистей. Рассмотрены данные, полученные в результате 3-х последовательных двухнедельных госпитализаций. Результаты реабилитации оценивались по шкале FM (Fugl-Meyer) и с помощью биомеханического анализа в начале и в конце каждой госпитализации. Анализ ЭЭГ проводился с помощью пяти методов независимых компонент (ICA, Independent Component Analysis), позволяющих представить многоканальный сигнал ЭЭГ в виде суперпозиции активностей независимых источников ЭЭГ, каждый из которых является токовым диполем. Источник характеризуется фиксированными положением и ориентацией диполя в коре мозга, определяющим пространственное распределение потенциалов на поверхности головы, и его активностью по времени. Локализация каждого источника проводилась с помощью решения обратной задачи ЭЭГ с учетом индивидуальной геометрии мозга и его покровов. Оба метода оценки двигательных функций (шкала FM и биомеханический анализ) показали их значительное улучшение для паретичной руки при каждой госпитализации. Анализ активности мозга показал, что источники ЭЭГ в сохранном правом полушарии мозга, наиболее значимые для управления ИМК, подобны соответствующим источникам, обнаруженным ранее для здоровых испытуемых и у постинсультным больных

с малой подкорковой областью поражения. Эти источники локализованы в первичной соматосенсорной коре и в предклинье. Два источника в левом поврежденном полушарии, наиболее значимые для управления ИМК, локализованы в первичной соматосенсорной коре на границе очага инсульта. Данные фМРТ показали, что во время двухнедельной тренировки на управление ИМК гемодинамическая активность мозга при воображении движений паретичной и сохранной рук смещается к одному уровню. Такое выравнивание активностей можно рассматривать как общий показатель восстановления двигательных функций. Одновременный анализ ЭЭГ, фМРТ и двигательной активности позволяет учесть реорганизацию различных уровней моторной системы и является основой для адекватной оценки эффективности процедуры с использованием экзоскелета, управляемого ИМК, для восстановления двигательных функций. *Работа поддержана грантом РФФИ 16-29-08247 офи-м.*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПО ТЕХНОЛОГИИ ИМК+ЭКЗОСКЕЛЕТ НА ОСНОВЕ БИОМЕХАНИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДВИЖЕНИЙ РУКИ ПАЦИЕНТА

Е.В. Бирюкова[1,2], Ю.В. Бушкова[3], И.З. Джалагония[1], А.А. Кондур[4], А.А. Фролов[1,2]
[1]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; [3]НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта; [4]Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

Биомеханический анализ движений, зарегистрированных до и после курса реабилитации, является объективным численным многопараметрическим методом описания двигательной функции (ДФ), который широко используется для оценки ДФ постинсультных больных. Однако, пока не выработано общих протоколов регистрации и анализа движений, которые позволили бы сравнивать результаты разных исследований. В качестве такого протокола мы предлагаем использовать двигательные тесты шкалы Fugl-Meyer (FM). Это позволяет 1) численно описать эволюцию патологических синергий, для оценки которых и разработаны эти тесты, 2) уточнить балльные оценки ДФ, полученные с помощью шкалы FM, и, тем самым, раскрыть её потенциал. 14 тестов шкалы FM из двигательных разделов для верхней конечности зарегистрированы для 7-и здоровых испытуемых и для 14-и постинсультных больных, прошедших курс реабилитации ИМК+экзоскелет. Тесты регистрировались с помощью 4-х датчиков электромагнитной системы trakStar (Ascension Techn. Corp., USA), установленных на тыльной стороне кисти, предплечье, плече и лопатке до и после курса реабилитации. Регистрировались тесты, выполняемые как правой, так и левой рукой. Движения сохранной руки принимались в качестве индивидуальной нормы. По данным регистрации вычислялись суставные углы, соответствующие семи степеням свободы руки. Кинематический состав движений, угловые скорости и координации между суставными углами принимались в качестве параметров оценки прогресса ДФ в результате реабилитационных процедур ИМК+экзоскелет. Биомеханический анализ показал увеличение мышечной активности после реабилитации для большинства степеней свободы. Возрастает и координация между суставными углами. Происходят также перестройки кинематического состава целенаправленных движений: заведения за спину и пальценосовой пробы. Балльные оценки шкалы FM не улавливают этих изменеий. Биомеханические параметры движений являются объективным, физиологически интерпретируемым описанием ДФ и могут служить доклиническим прогнозом эффективности метода реабилитации.

Работа поддержана грантами РФФИ №№ 19-015-00192, 16-29-08247- офим, 16-29-08206 – офим.

ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПОСТРОЕНИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ БИОМЕХАТРОННЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ СИСТЕМ

В.Е. Павловский[1,2], И.А. Орлов[1], А.П. Алисейчик[1], Д.А. Грибков[1], К.А. Низовский[2]
[1]Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша, РАН; [2]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Исследование методов построения процессов управления движением мехатронных реабилитационных систем при наличии очень слабых афферентных сигналов физиологической обратной связи от организма пациента представляет особый интерес. Эта проблема содержит важные фундаментальные аспекты и серьёзные научно-технические составляющие. Одним из наиболее сложных обстоятельств этой проблемы является необходимость в процессе работы реабилитационной системы определить физические параметры тела пациента для настройки системы управления. В качестве реабилитационной системы рассматривается экзоскелет нижних конечностей, имитирующий процессы приседания и ходьбы, который был разработан и апробирован в ИПМ им. М.В. Келдыша РАН. Определение динамических параметров системы «экзоскелет-пациент» предлагается методом дифференциальной эволюции, основанном на стохастических алгоритмах оптимизации и использующем идеи генетических алгоритмов. Численные эксперименты показали приемлемую точность, погрешность полученных предложенным методом параметров не превышает 15%. На базе метода дифференциальной эволюции построена система управления движением низкого уровня. В ходе работы проведено исследование динамики новой приводной схемы – гибридной электропневматической системы, позволяющей реализовать большие усилия в сочленениях экзоскелета и сохранить высокую точность движения. Натурные эксперименты с бюджетным мокрым непогружным нейрокомпьютерным интерфейсом Emotiv Epoc EEG с пассивными электродами в сочетании с классификатором бинарных данных, основанном на широко распространенном методе опорных векторов, показали возможность использования данной системы в общем комплексе реабилитации для запуска двигательных программ экзоскелета при выполнении базовых действий: приседание и ходьба. В ходе работы разработано асинхронное приложение для системы управления движением экзоскелета верхнего уровня.

Поддержано грантами РФФИ № 16-29-08406 офи_м.

ФОРМИРОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО СЕНСОРНОГО КАНАЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНВАЗИВНОЙ МИКРОСТИМУЛЯЦИИ КОРЫ МОЗГА

В.Ю.Рощин[1,2], А.М.Бадаква[1], Н.В.Миллер[1], Л.Н.Зобова[1]
[1]ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН; [2]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Существенной проблемой, влияющей на естественность и качество управления человеком такими техническими средствами, как активные многозвенные манипуляторы, является отсутствие, как правило, в таких системах какой-либо сенсорной обратной связи, кроме визуального контроля. В этой связи перспективной представляется задача разработки технологии создания искусственного сенсорного канала для передачи пространственной информации, который был бы интегрирован в структуры мозга, ответственные за планирование и выполнение произвольных движений. Успешное развитие таких технологий могло бы привести к качественному скачку в нейрореабилитации двигательных нарушений, позволяя восстанавливать утраченные функции проприоцепции или «очувствлять» активно управляемые двигательные протезы и экзоскелеты. Нами предпринята попытка создания у обезьяны искусственного сенсорного канала для передачи информации о взаимном положении управляемой рабочей точки и произвольной цели в виртуальном рабочем пространстве посредством скоординированной многоканальной микростимуляции коры мозга. Формирование сенсорной значимости паттернов стимуляции происходит за счёт пластичности коры в процессе ассоциативного обучения обезьяны при выполнении движений с визуализацией рабочей точки и цели в сочетании с одновременной скоординированной стимуляцией через имплантированные в соматосенсорную кору микроэлектроды. Таким образом, в рамках мультисенсорной интеграции, новый искусственный канал калибруется по имеющемуся зрительному. *Работа поддержана грантом РФФИ офи_м №16-29-08187.*

РАЗРАБОТКА АДАПТИВНОГО РОБОТИЗИРОВАННОГО КОМПЛЕКСА РЕАБИЛИТАЦИИ, УЧИТЫВАЮЩЕГО ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТА

В.И. Миронов[1], И.А. Кастальский[1], С.А. Лобов[1], Д.В. Скворцов[2], В.Б. Казанцев[1]
[1]Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Одна из наиболее тревожных мировых тенденций связана с неуклонным ростом числа заболеваний нервной системы (в частности, острое нарушение мозгового кровообращения), приводящих к двигательной дисфункции нижних конечностей человека. В настоящее время роботизированные устройства – экзоскелетонные системы, позволяющие осуществлять принудительные движения в крупных суставах, активно внедряются в комплекс реабилитационных процедур. В существующих устройствах объект воздействия — пациент — рассматривается пассивным, т.е. полностью лишенным возможности самостоятельно совершать движения. Однако данная концепция не отвечает потребностям пациентов, которые сохранили частичную возможность координации движений и ходьбы. В рамках настоящей работы предпринята попытка преодолеть существующие ограничения, за счет интеграции в контур управления средств мониторинга мышечной активности, совмещенных с функциональной электрической стимуляцией. С этой целью разработана сенсорная система на основе матрицы электродов (материал Ag/AgCl, толщина слоя 200 мкм, диаметр 10 мм, расстояние между центрами электродов 10мм, размер матрицы 6×2 шт.), интегрированных в гибкую подложку, что обеспечивает мультиканальную регистрацию и плотное прилегание регистрирующих сенсоров. Мониторинг мышечной активности пилота предполагает регистрацию ЭМГ: *quadriceps femoris* (*rectus femoris*); *biceps femoris; tibialis anterior*; *gastrocnemius lateralis.* Для интерпретации данных регистрации развит аппарат нейросетевой классификации. В рамках проекта предложена гибридная нейронная сеть, состоящая из слоя спайковых (биологоправдоподобных моделей) нейронов в сочетании с несколькими слоями формальных нейронов, построенных по принципу порогового сумматора. Предложенная сеть классифицирует фазу шага и в сочетании с методом независимых компонент позволяет оценить степень вовлеченности отдельных групп мышц при выполнении движений. На основании полученных результатов определяются цели для корректирующего воздействия посредством функциональной электрической стимуляции. Таким образом, полученные результаты закладывают основу разработки адаптивной роботизированной системы реабилитации, учитывающей степень нарушения двигательной активности пациента.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант №16-29-08437 офи-м.

ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ, НАРУШЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ НЕЙРОТРАВМЫ

В.А. Селионов[1], И.А. Солопова[1], Д.С. Жванский[1], М.С. Атанов[2]
[1]Институт проблем передачи информации РАН; [2]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Физический тренинг активирует афферентные сенсорные пути и является базисом для моторного восстановления и моторного обучения. Большинство двигательных навыков приобретается физической активностью, но они могут также совершенствоваться когнитивными вмешательствами, такими как наблюдение за действием или моторное воображение. Терапия, основанная на применении виртуальной реальности, играет все большую роль в двигательной реабилитации. Она обеспечивают интерактивное и индивидуализированное окружение в дополнение к повышенной мотивации во время моторных задач, также как и облегчает моторное обучение с использованием мультимодальной сенсорной информации. Виртуальная реабилитация обеспечивает пациента тремя различными типами информации: визуализацией движений, обратной связью и информацией об окружении. Предполагается, что применение виртуальной реальности основано на активации зеркальных нейронов, которые возбуждаются во время наблюдения за реальным действием, совершаемым другой персоной. Мы использовали регистрацию ЭЭГ для оценки кортикальной активности у семи здоровых испытуемых и у 4 пациентов после инсульта, когда они выполняли произвольные движения ногами, руками или совместные движения рук и ног на реабилитационном комплексе, а также во время демонстрации таких же движений на экране монитора. В условиях демонстрации испытуемые пассивно наблюдали за

движениями, которые были представлены на экране монитора. Каждая проба во время каждого события составляла 1,5 мин. Анализировались только волны ЭЭГ между 4 и 45 Гц. Наибольшая величина спектра мощности в альфа диапазоне наблюдалась в первичной сенсомоторной коре. Мощность мю была уменьшена во время как наблюдения за действием, так и во время выполнения действия. Мощность спектров у пациентов была существенно ниже, чем у здоровых испытуемых. Как реальные движения, так и их демонстрация сопровождались подавлением мощности спектра ЭЭГ в альфа частотном диапазоне. Полученные результаты поддерживают гипотезу, что наблюдение за моторным актом и выполнение движения обладают сходными нейронными субстратами. Тренировка в виртуальном окружении может обеспечить новыми, многообещающими возможностями в нейрореабилитации двигательных нарушений.

Работа осуществлялась при поддержке РФФИ № 16-29-08181.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИСТОЧНИКОВ ЗВУКА В ПОКОЕ И ВО ВРЕМЯ ВРАЩЕНИЯ В ГОРИЗОНТАЛЬНОЙ ПЛОСКОСТИ ПРИ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЯХ СЛУХА (ПРЕСБИКУЗИС)

И.Г. Андреева[1], А.П. Гвоздева[1], Л.Е. Голованова[2], Е.А. Клишова[2], Е.А. Огородникова[3], В.М. Пименова[2], В.М. Ситдиков[3]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Городской гериатрический медико-социальный центр; [3]Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Высокие шумовые нагрузки могут приводить к раннему снижению слуха, которое в обычных условиях характерно для старшего возраста (пресбикузис). При умеренной степени сенсоневральной тугоухости (СНТ) наблюдается частичная потеря высокочастотного слуха и феномен усиленного нарастания громкости. В результате механизмы, используемые слуховой системой для ориентации в пространстве, функционируют иначе, чем при нормальном слухе. На фоне нагрузок на вестибулярный аппарат, возникающих при пилотировании воздушных судов, это может приводить к росту ошибок локализации. Целью работы было определить временные показатели и разрешающую способность при локализации источников звука в покое и при вращении тела человека в горизонтальной плоскости при СНТ. Применяли моделирование симметричной потери высокочастотного слуха путем фильтрации широкополосных сигналов у испытуемых с нормальным слухом и исследовали способности к локализации у пациентов с СНТ. Показано, что при моделировании снижения высокочастотного слуха показатели восприятия изменяются незначительно. Обследование пациентов с пресбикузисом выявило изменения в локализации, которые не могли быть обусловлены только снижением слуха на высоких частотах. Изучение вестибулослуховых взаимодействий проводили при стандартном шаговом обследовании на вращающемся кресле с регистрацией вращательного нистагма и дополнительной звуковой стимуляцией. Иллюзию смещенного вправо или влево звукового образа создавали за счет различий в амплитуде стимуляции на левом и правом ухе. Вращение испытуемых со скоростью 90 град/с осуществляли на кресле Nydiag 200. Полученные результаты демонстрировали влияние симметричной потери высокочастотного слуха на процесс вестибулослухового взаимодействия, возникающего при вращении пациента. Обсуждается роль надпорогового кодирования звуковых сигналов и вовлечение центральных отделов слуховой системы в патологический процесс, которые приводят к ухудшению локализации приближающихся/удаляющихся источников звука. Полученные результаты имеют практическое значение для выявления ранних проявлений нарушений ориентации в пространстве.

Работа выполнена в рамках государственного задания (темы № АААА-А18-118013090245-6 и № АААА-А18-118050790159-4) при частичной поддержке РФФИ (проект № 18-015-00296).

АРХИТЕКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ ГОЛЕНИ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ *IN VIVO* И ЕЕ АДАПТАЦИЯ К УСЛОВИЯМ МИКРОГРАВИТАЦИИ

Ю.А. Коряк
ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Известно, что воздействие продолжительной микрогравитации на организм человека вызывает снижение массы мышцы, силы и общей физической работоспособности [Оганов, Богомолов, 2009; Wood et al., 2011; Ploutz-Snyder et al., 2015; Koryak et al., 2018], но отсутствуют данные о влиянии на архитектуру мышц, которая является важным детерминантом функций мышц [Gans, Bock, 1965; Gans, 1982]. Целью исследования было изучение изменений функций и архитектуры трехглавой мышцы голени (ТМГ) у космонавтов (n=10) после продолжительного космического полета (КП). Сократительные функции ТМГ оценивали по показателям максимальной произвольной силы (МПС), максимальной силе (P_o, частота 150 имп/с), времени развития произвольного и электрически вызванного сокращения. Рассчитывали силовой дефицит ($P_д$). Методом ультразвукового исследования (УЗИ) осуществлялась визуализация ТМГ с использованием В-режима линейным датчиком 7.5 МГц и апертурой 60 мм при угловых позициях голеностопного сустава -15° (тыльное сгибание), 0° (нейтральная анатомическая позиция), 15° и 30° (подошвенное сгибание) с углом в коленном суставе 0 . В каждом положении были получены УЗИ изображения медиальной (МИМ), латеральной (ЛИМ) икроножных и камбаловидной (КМ) мышц с определением длины ($L_в$) и угла наклона волокон ($\Theta_в$). После КП МПС и P_o уменьшились на 25 и 12,8%, соответственно, и увеличился $P_д$ на 44,5%. Градиент произвольного сокращения ТМГ уменьшился без изменений электрически вызванного сокращения. В пассивном состоянии $L_в$ изменялась с 43, 57 и 35 мм (коленный сустав 0 °, голеностопный сустав -15°) до 34, 38 и 25 мм (коленный сустав 0°, голеностопный сустав 30°) для МИМ, ЛИМ и КМ, и $\Theta_в$ изменялся с 27, 21 и 23° (коленный сустав 0°, голеностопный сустав -15°) до 43, 29 и 34° (коленный сустав 0 °, голеностопный сустав 30°), соответственно. Самые большие $\Theta_в$ в пределах от 32 до 43° имела МИМ, а ЛИМ самые большие $L_в$ в пределах от 57 до 45 мм, когда угол в коленном суставе составлял 0°. Уменьшение $L_в$ и $\Theta_в$ приводит к потери последовательных и параллельных саркомеров, увеличивая рабочий диапазон саркомеров. В результате актин и миозин перестают взаимодействовать, что приводит к снижению производительности мышцы [Lieber, 2010]. Меньшее изменение $\Theta_в$ дает компенсацию в потере силы из-за более эффективной передачи силы к сухожилию.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ *IN VIVO* АРХИТЕКТУРЫ ТРЕХГЛАВОЙ МЫШЦЫ ГОЛЕНИ ЧЕЛОВЕКА: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ МЫШЕЧНОЙ ФУНКЦИИ. ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ю.А. Коряк, И.Б. Козловская
ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

При оценке архитектуры мышц у человека типичным «*золотым стандартом*» является магнитно-резонансная и компьютерная томография [Rugg et al., 1990; Narici et al., 1998]. Однако эти методы крайне трудоемки. Доступным методом, позволяющим визуализировать структуру мышцы и определять ее изменения, может быть В-режим ультразвуковой эхографии [Fukunaga et al., 1997; Narici et al., 1996]. Согласно сообщениям [Narici, Cerretelli, 1998; Kawakami et al., 2001] метод ультразвукового исследования (УЗИ) является достоверным методом для исследования мышечной архитектуры — длины ($L_в$) и угла ($\Theta_в$) наклона волокон [Rutherford, Jones, 1992; Kawakami et al., 2000]. Метод УЗИ позволяет *in vivo* просмотр мышц количественно определить изменения архитектуры мышцы [Kuno, Fukunaga, 1995; Коряк и др., 2004; Koryak et al., 2010]. Косое направление волокон мышцы, известное как угол наклона, его величина важный показатель функциональных характеристик мышцы [Gans, Bock, 1965; Fukunaga et al. 1997]. Архитектура мышц исследована, главным образом, в опытах, моделирующей микрогравитацию [Maganaris et al., 1998; Коряк и др., 2010] и полностью отсутствуют данные о влиянии реальной микрогравитации. Целью исследования было описать изменения архитектуры медиальной (МИМ), латеральной (ЛИМ) икроножных и камбаловидной (КМ) мышц человека и оценить изменения функций трехглавой мышцы голени (ТМГ) после космического полета (КП). В исследовании участвовал космонавт после более 180 суточного КП. Эксперимент был выполнен в соответствии с Хельсинской Декларацией 2005 г. Максимальная произвольная сила (МПС) ТМГ регистрировалась тендометрическим динамометром [Коряк, 1976]. УЗИ осуществлялось с использованием В-режима линейным датчиком 7.5 МГц и апертурой 60 мм. Определяли $L_в$, $\Theta_в$ и толщину ТМГ. После КП МПС ТМГ уменьшилась на 26%; $L_в$ МИМ уменьшилась на 34, ЛИМ на 41, КМ на 33%, а $\Theta_в$ — на 16, 11, 19%, соответственно. Толщина ТМГ уменьшалась на 43, 47, 46%, соответственно. Уменьшение $L_в$ и $\Theta_в$ предполагает потерю последовательно и параллельно расположенных саркомеров, что согласуется с результатами [Narici, Cerretelli, 1998]. Меньшее изменение $\Theta_в$, по сравнению с $L_в$, даст компенсацию в потере силы, благодаря эффективной передачи силы к сухожилию [Kubo et al., 2001], для поддержания постоянным функциональный диапазон мышцы.

ВЛИЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НА ВОСПРИЯТИЕ ДВИЖЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ И ПАЦИЕНТОВ С ОДНОСТОРОННИМ ПАРЕЗОМ

О.Г. Павлова[1], В.Ю. Рощин[1,2], В.А. Селионов[3], М.В. Сидорова[4], Е.А. Николаев[5], С.Е. Хатькова[5], Г.Е. Иванова[4]
[1]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; [2]ГНЦ – Институт медико-биологических проблем РАН; [3]Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН; [4]Федеральный центр церебро-васкулярной патологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; [5]Лечебно-реабилитационный центр МЗ РФ, Москва, Россия

С помощью предложенного нами оригинального метода объективной оценки степени сохранности проприоцептивной чувствительности (ПЧ), основанного на определении точности копирования в отсутствие зрительного контроля серии пассивных односуставных движений тестируемой конечности непосредственно во время их выполнения с помощью движений другой конечности, ранее показано, что здоровые испытуемые точно и практически одновременно копируют пассивные движения, в то время как у постинсультных больных в значительной доле тестов копирование пассивных движений паретичной конечности производится с искажениями. Для подтверждения того, что эти искажения связаны с нарушением ПЧ, а не с ментальными расстройствами или нарушением двигательной функции условно-здоровой конечности, было проведено сравнение точности копирования движений под зрительным контролем и без него у здоровых испытуемых и пациентов с парезами центрального генеза. В группе из 21 здоровых испытуемых (всего 95 тестирований рук: движения в плечевом, локтевом и лучезапястном суставах; 82 тестирований ног: движения в коленном и голеностопном суставах) все копирования с закрытыми глазами соответствовали критерию нормы. Под зрительным контролем в этих тестах критерию нормы не соответствовали 2% тестирований рук и 1% – ног. У 17 больных при тестировании паретичных конечностей (всего 82 тестирований рук и 34 тестирований ног) с закрытыми глазами критерию нормы не соответствовало 44% тестирований рук и 41% – ног, из которых значительная часть характеризовалась наличием грубых качественных искажений при копировании движений. При выполнении копирования под зрительным контролем грубые качественные искажения отсутствовали во всех тестированиях ног и в 89% тестирований рук, и только 14% копирований движений руки и 12% – ноги были недостаточно точны и не соответствовали критерию нормы по количественным показателям. Результаты исследования показали, что у постинсультных пациентов перед проведением обследования состояния ПЧ необходимо выполнять референтное тестирование под зрительным контролем. Полученные при этом значения количественных показателей точности копирования могут приниматься как целевые при мониторинге состояния ПЧ в процессе реабилитации. *Работа частично поддержана грантами РФФИ 19-015-00264 и 16-29-08181.*

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ЦЕНТРАЛЬНЫХ ПРОГРАММ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИХ ТОЧНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ НА ПРИМЕРЕ СТРЕЛЬБЫ ИЗ ЛУКА

А.Б. Трембач, О.И. Шестаков, С.В. Фомиченко, Т.В. Пономарева, С.П. Лавриченко, М.А. Липатникова, Е.Р. Миниханова, Е.А. Иващенко
Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, Краснодар, Россия

Характерным признаком произвольного движения человека определяется целенаправленностью, которая обусловлена точностью и устойчивостью. Целью исследования явился анализ корковой электрической активности при подготовке и реализации визуально-моторного акта на примере стрельбы из лука. В исследовании участвовало четыре лучника квалификации мастера спорта. Моторная задача состояла в реализации 60 выстрелов. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) регистрировалась в 19

отведениях посредством электроэнцефалографа «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (г. Таганрог) стоя с открытыми глазами и при прицеливании. Сравнительный анализ усредненных топографических карт мощности спектра ЭЭГ осуществлялся посредством программы WinEEG (Санкт-Петербург) в частотных диапазонах 4-8; 8-10; 10-12; 12-24; 24-35 Гц. Вычитание из топографических карт при прицеливании аналогичных карт в исходном состоянии позволило выявить достоверные изменения посредством однофакторного дисперсионного анализа (Statistika 10). Полученные результаты о максимальной точности выстрела (10 очков) позволили разделить испытуемых по рейтингу. Индивидуальные топографические карты мощности спектра ЭЭГ интегрировались в групповые с учетом достоверных изменений мощности спектра ЭЭГ в определенных отведениях у всех испытуемых. В низкочастотных диапазонах при высокоточных выстрелах наблюдалось повышение мощности спектра ЭЭГ у всех спортсменов в ограниченном количестве отведений. Полученные данные свидетельствуют о том, что электрическая активность в низкочастотных диапазонах при высокоточном выстреле характеризуется всего лишь двумя областями коры больших полушарий (лобная и затылочная). В высокочастотных диапазонах при высокоточном выстреле проявлялась активность всего левого полушария. Эти биологические маркеры определяют точность выстрела, но не его устойчивость при многократном повторении спортивного упражнения. У каждого спортсмена в низкочастотных диапазонах проявлялось различие пространственного распределения повышенной мощности спектра ЭЭГ в зависимости от количества высокоточных выстрелов. В высокочастотных диапазонах таких индивидуальных различий не было. Таким образом, по организации электрической активности низкочастотных диапазонов можно судить о стабильности повторения высокоточных выстрелов.

ДИНАМИКА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ХОДЕ КУРСА ТРЕНИРОВОК С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТЕРФЕЙСА МОЗГ–КОМПЬЮТЕР

Н.В. Шемякина[1], Ж.В. Нагорнова[1], К.М. Сонькин[3], Ф.В. Гунделах[2,3], Л.А. Станкевич[2,3]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого; [3]ООО "АйБрейн", Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время актуальной является задача разработки и апробации процедур двигательной реабилитации при использовании неинвазивных интерфейсов мозг-компьютер (ИМК) на основе моторного воображения. Целью данной работы была оценка индивидуальных изменений спектральных характеристик ЭЭГ в ходе тренинга моторного воображения с обратной связью на основе ИМК. В исследовании приняли участие добровольцы, перенесшие инсульт. Тренировки состояли из игровых сессий, в которых воображаемое движение (сжатие) правой или левой кисти распознавалось классификатором и, в случае правильного распознавания, приводило к движению руки игрового аватара для сбора яблок. Сессии проходили через день, количество тренировок – от 8 до 17. В ходе тренировок регистрировалась ЭЭГ от 19 AgCl электродов при помощи электроэнцефалографа smartBCI (Мицар, СПб), с разбиением записи на отдельные пробы, соответствующие временному интервалу воображаемых движений (1200 мс). Для расчета частотно-временных карт и анализа связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ использовалось вейвлет-преобразование (вейвлет Морле), с шириной 5 циклов. Далее рассчитывалась мощность сигнала в узких частотных диапазонах (2-4Гц, 4-6Гц, 6-8Гц, 8-10Гц, 10-12Гц, 12-14Гц, 14-16Гц, 16-18Гц, 18-24Гц, 24-30Гц) во временных интервалах длительностью 300 мс последовательно в течение пробы для каждой тренировочной сессии. Индивидуальная динамика показателей мощности оценивалась при помощи линейного регрессионного анализа для каждой частотно-временной пары и каждого электрода в области интереса (сенсомоторные и прилегающие зоны коры). Изменения связанной с событием синхронизации/десинхронизации ЭЭГ в ходе курса тренировок наблюдались у всех участников, при этом большее количество изменений (в большем диапазоне частот и в большем количестве временных интервалов) при воображении движений у большинства участников наблюдалось в пораженном полушарии. Основными эффектами в ходе курса тренировок было увеличение вызванной десинхронизации в диапазоне альфа-ритма (10-12Гц) и увеличение вызванной синхронизации в высокочастотных диапазонах (18-30Гц). Таким образом, ИМК-тренировки приводят к изменениям ЭЭГ-показателей, свидетельствующим о повышении возбудимости сенсомоторной коры при воображении движений.

РФФИ 16-29-08296 офи-м.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРУЕМОЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ

М.В. Глазова[1], А.С. Березовская[1], Е.В. Черниговская[1], А.А. Наумова[1], С.А. Тыганов[2], Б.С. Шенкман[2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН, Санкт-Петербург; [2]Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

На сегодняшний день становиться все более очевидно, что факторы космического полета приводят к морфологическим изменениям структуры мозга и когнитивным отклонениям. Одним из ключевых звеньев в контроле когнитивных процессов является гиппокамп. При этом известно, что зубчатая извилина гиппокампа является нейрогенной нишей мозга, и что уровень нейрогенеза коррелирует с двигательной активностью и когнитивными функциями. Однако функциональное состояние гиппокампа в условиях космического полета или симулированной микрогравитации остается малоисследованной областью. В качестве модели гравитационной разгрузки использовали метод антиортостатического вывешивания. Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар, которые были разделены на 3 группы: контроль (C), трехсуточное вывешивание (HS) и трехсуточное вывешивание с механической стимуляцией задних конечностей (DFS). Длительность вывешивания составляла 3, 7 и 14 дней. Результаты показали значительные нарушения работы гиппокампа при кратковременном 3-суточном вывешивании. Значительно снижался уровень активности ГАМК и глутаматергических систем, уровень нейрогенеза и активность ERK1/2 киназы. Выявленное снижение нейрогенеза может быть связано, как со снижением уровня глутамата, поскольку глутамат участвует в регуляции созревания нейрональных стволовых клеток, так и со снижением активности ERK1/2. При этом повышалась активность Akt сигнально каскада, что свидетельствует об активации процессов выживаемости нейронов. С другой стороны, динамическая стимуляция стоп на фоне вывешивания привела к нормализации выявленных изменений. На более

длительных сроках гравитационной разгрузки уровень активности ГАМК и глутамат систем восстанавливался до контрольных значений. Однако уровень нейрогенеза оставался пониженным, что сопровождалось изменения активности ERK1/2, Akt и PKA сигнальных каскадов. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-29-01034-офи_м и государственного задания (АААА-А18-118012290371-3).*

ПРОБЛЕМА НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИОННЫХ И НЕРАДИАЦИОННЫХ ФАКТОРОВ МЕЖПЛАНЕТНОГО ПОЛЕТА

А.С. Штемберг, К.Б. Лебедева-Георгиевская, А.Г. Беляева, А.А. Перевезенцев, О.В. Митрофанова
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, лаборатория экстремальной физиологии, Москва, Россия

В дальних космических экспедициях, связанных с выходом за пределы магнитосферы Земли, одним из основных лимитирующих возможность осуществления таких экспедиций факторов становится радиационный, который, в сочетании с другими факторами космического полета (ФКП), может привести к нарушениям функций центральной нервной системы (ЦНС), лежащих в основе операторской деятельности космонавтов. А это, в свою очередь, представляет реальную опасность для выполнения ими полетного задания и самой их жизни, причем, в отличие от отдаленных последствий воздействия радиации, непосредственно в процессе полета. Это обусловливает необходимость разработки новой парадигмы радиационного риска для межпланетных полетов, в которой ключевая роль должна быть отведена функциональным нарушениям в ЦНС. Одна из важнейших, и в то же время наименее исследованных проблем - нейробиологические эффекты комбинированного действия радиационных и гравитационных факторов космического полета. Представлены данные исследований нейробиологических эффектов (от молекулярных до интегративных) синхронного комбинированного действия длительного гамма-облучения, антиортостатического выаешивания (АНОВ) и компонентов галактического космического излучения – протонов высоких энергий, ионов углерода 12С и криптона 84Kr в модельных экспериментах на крысах и обезьянах (*Macaca mulatta*), наиболее адекватно воспроизводящих данные факторы в наземных экспериментах. Показано, что в целом АНОВ оказывает более существенное влияние на поведение животных, его нейрохимические и молекулярные механизмы. Степень нарушений зависит от длительности АНОГ, однако зависимость нелинейна. Характер взаимодействия эффектов АНОВ и ионизирующих излучений может быть как аддитивным или синергическим, так и антагонистическим, что проявляется на всех уровнях организации ЦНС. В характере нарушений когнитивных функций обезьян, моделирующих базовые элементы операторской деятельности человека, превалирующую роль играют типологические особенности их вышей нервной деятельности.

МИОНЕВРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПОГРАВИТАЦИОННОГО СИНДРОМА В ИССЛЕДОВАНИЯХ ШКОЛЫ АКАДЕМИКА Е. НИКОЛЬСКОГО

Э.А. Бухараева
Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

Одной из важных тем исследований, проводимых под руководством академика РАН Е.Е.Никольского, было изучение механизмов развития гипогравитационного синдрома (ГДС). В условиях гипогравитации у человека и животных развивается ГДС, который характеризуется выраженными изменениями свойств скелетных мышц и локомоторной дисфункцией. В спинном мозге животных после антиортостатического вывешивания задних конечностей (АОВ), используемого в качестве наземной модели для изучения ГДС, было выявлено уменьшение объема поясничного отдела спинного мозга за счет уменьшения объема белого вещества, где проходят проводящие пути спинного мозга, при этом снижался уровень иммуноэкспрессии белка OSP/claudin-11, который принимает участие в формировании миелиновых оболочек аксонов и обеспечивает быстрое проведение потенциала действия по аксонам нервных клеток. Исследование транскриптома поясничного отдела спинного мозга мышей после 30 суток АОВ показало уменьшение мРНК генов, участвующих в организации миелиновых оболочек, в обеспечении быстрого проведения возбуждения по аксону нервных клеток, в поддержании аксон-глиальных взаимодействий. Обнаружено уменьшение экспрессии белка ChAT на фоне отсутствия признаков апоптоза и усиления экспрессии Hsp25 и Hsp70, что свидетельствует об уменьшении их функциональной активности и о включении адаптационно-компенсаторных механизмов в ответ на функциональную разгрузку. С помощью миографического метода, было установлено замедление проведения и появление полифазных М-ответов в икроножной мышце у крыс после длительного АОВ, а с помощью электронной микроскопии - нарушение миелинизации мякотных нервных волокон в поясничном отделе спинного мозга и в седалищном нерве, что является причиной рассогласования работы двигательных единиц, и, в свою очередь, вызывает дефект локомоторной функции. В развитии дисфункции локомоторного аппарата у крыс и мышей в ходе длительного АОВ важную роль играет снижение эффективности вызванной квантовой секреции медиатора в синапсах волокон постуральных мышц, коррелирующее с уменьшением экспрессии ацетилхолинтрансферазы.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ И ИХ СЕНСОРЫ РЕГУЛИРУЮТ ЭКСПРЕССИЮ МЕДЛЕННОГО МИОЗИНА В ИНАКТИВИРОВАННОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЕ

Б.С. Шенкман[1], К.А. Шарло[1], Н.А. Вильчинская[1], И.И. Парамонова[1], Г.Р. Каламкаров[2]
[1]ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН; [2] Институт биохимической физики РАН им. Н.М. Эммануэля, Москва, Россия

Свойства быстрых и медленных мышечных волокон определяются преобладающей изоформой тяжелых цепей миозина (ТЦМ). Известно, что в условиях реальной и моделируемой невесомости, а также при иммобилизации мышц и спинальной изоляции наблюдается снижение экспрессии медленных изоформ ТЦМ и увеличение экспрессии быстрых изоформ [см. обзор Shenkman, 2016]. Снижение экспрессии медленных ТЦМ в течение 24-часовой разгрузки удается предотвратить путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) и последующего экспорта гистондеацетилазы 4 (HDAC4) из миоядер [Vilchinskaya et al., 2017]. Аналогичного эффекта, сопровождающегося увеличением фосфорилирования АМПК, удалось добиться путем искусственной интенсификации распада АТФ с помощью конкурентного ингибитора креатинфосфокиназы β-

гуанидинпропионовой кислоты. Очевидно, быстрое накопление АТФ в инактивированной мышце приводит к снижению уровня фосфорилирования АМПК, транслокации HDAC4 в миоядра и соответственно к снижению экспрессии медленной изоформы ТЦМ. Интересно, что уже после 3 суток разгрузки содержание HDAC4 в ядрах снижается и соответствует контрольному уровню. Однако ее основная мишень, MEF2D, транскрипционный фактор, участвующий в запуске экспрессии медленной изоформы ТЦМ, экспортируется из ядер. Одновременно, начиная с первых суток разгрузки, а также после первой недели воздействия, наблюдается достоверное снижение содержания в ядерной фракции транскрипционного кофактора NFATc1, непосредственно запускающего экспрессию медленного миозина. Нами обнаружен ряд механизмов, обусловливающих экспорт NFATc1 из ядер (активация ядерной GSK3β) или снижение его ядерной транслокации (повышение экспрессии кальсарцина-2), и, тем самым, снижающих экспрессию медленной изоформы ТЦМ. Оказалось, что в течение первой недели разгрузки оба эти механизма, а также содержание в ядрах HDAC4 находятся в прямой зависимости от содержания NO, снижение которого в камбаловидной мышце мы выявили методом ЭПР. Таким образом, соотношение АМФ/АТФ и содержание NO в инактивированной постуральной мышце служат метаболическими сигналами, запускающими механизмы снижения экспрессии медленного миозина. *Работа поддержана грантом Российского научного фонда 18-15-00107.*

СФИНГОМИЕЛИНАЗА И РЕЦЕПТОРЫ TNFα В ДЕТЕРГЕНТ-РЕЗИСТЕНТНЫХ МЕМБРАННЫХ ДОМЕНАХ КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЫ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ

И.Г. Брындина, С.В. Овечкин, Н.А. Иванов
Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Атрофия скелетных мышц в условиях гипогравитационной разгрузки – хорошо известный и во многих аспектах изученный феномен. Роль биоактивных сфинголипидов, включая церамид, в развитии данного вида атрофии мышц окончательно не изучена. Показано, что при разгрузке мышц церамид интенсивно накапливается в области сарколеммы, формируя крупные и более мелкие мембранные домены; данный эффект ослабляется введением ингибитора кислой сфингомиелиназы (aSMase) кломипрамина (Bryndina et al., 2018). При кратковременной разгрузке m. soleus (12 час) кломипрамин частично блокирует дезорганизацию мембранных рафтов (Bryndina et al., 2017), вызванную вывешиванием задних конечностей крыс (hindlimb suspension, HS). Hirose et al. (2008) ранее установили, что с 3 дня HS в разгруженных мышцах наблюдается повышение уровня TNFa. Известно, что данный цитокин является активатором как кислой (aSMase), так и нейтральной сфингомиелиназ. Исходя из вышеизложенного, в нашей работе мы поставили цель изучить динамику изменений aSMase в детергент-резистентных мембранных структурах (ДРМ) m. soleus параллельно с определением рецепторов TNFaR. Эксперименты были проведены на крысах-самцах Вистар массой 200-250 г. Гипогравитационную разгрузку (4 и 14 дней) мышц задней конечности моделировали путем антиортостатического вывешивания по Ильину - Новикову. Часть вывешенных животных получала кломипрамин (Анафранил, Novartis Pharma, в/м), остальным вывешенным крысам вводили 0,9% раствор NaCl. Контролем служили интактные животные. После окончания воздействий животных выводили из эксперимента путем декапитации под наркозом. Для оценки уровня aSMase и TNFaR в вывешенной m. soleus из гомогенатов мышечной ткани выделяли ДРМ путем ультрацентрифугирования в градиенте сахарозы, после чего методом Вестерн-блоттинга определяли соответствующие протеины. Обнаружено значительное повышение TNFaR и aSMase в ДРМ на 4 и 14 сутки HS. Кломипрамин снижал aSMase, но не влиял на уровень TNFaR. Вероятно, повышение TNFaR может иметь значение в активации aSMase при разгрузке мышц в условиях HS.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ РЕАКЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МЫШЕЙ НА АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЕ ВЫВЕШИВАНИЕ

А.А. Андреев-Андриевский[1,2], Д.Ю. Данько[2], Е.А. Лагерева[1], К.А. Романенко[3], А.С. Попова[1], О.Л. Виноградова[1]
[1]ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН; [2]Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова; [3]Почвенный институт им. В.В. Докучаева, Москва, Россия

Доля женщин в преимущественно мужской профессии космонавта растет. В то же время, уже хорошо описанные реакции организма человека на микрогравитацию и другие факторы космического полета описаны на основании данных, полученных преимущественно на мужчинах или экспериментальных животных мужского пола, а реакции женского организма изучены хуже. При этом данные, полученные для женских особей, нередко, анализируются без учета пола и роли половых стероидов в регуляции наиболее подверженных воздействию микрогравитации тканей: мышечной, костной, крови. Целью настоящей работы являлось сравнение реакций мышц, костей и крови млекопитающих на микрогравитацию у мужских и женских особей с различным гормональным статусом в модели антиортостатического вывешивания на мышах.

Самцы и самки мышей BALB/c были разделены на 12 экспериментальных групп, из которых 6 составляли самки и 6 – самцы. По две группы самцов и самок имели интактные гонады, 2 – были гонадэктомированы, еще 2 – гонадэктомированы и получали гормонзаместительную терапию (200 мкг/ кг тестостерона пропионата и 20 мкг/кг эстрадиола бензоата 1 раз в 2 сут. для самцов и самок соответственно). Животных одной из групп каждой «пары» подвергали антиортостатическому вывешиванию на 30 сут., а вторую из «пары» групп – «прикреплению» (контрольному воздействию с использованием тех же клеток и фиксирующих устройств, что и для вывешенных животных, но без разгрузки задних конечностей). О гормональном статусе мышей судили по уровню половых стероидов в крови и массе их основных органов-мишеней, о состоянии мышечной ткани – по массе мышц и их миозиновому фенотипу, о состоянии костной ткани – по данным микротомографического исследования большеберцовой кости, о крови и кроветворении – по данным гематологического анализа крови и гистологического исследования мазка костного мозга.

В докладе будут представлены результаты эксперимента.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЖИДКОСТНЫХ СРЕД, СОСТАВА ТЕЛА И НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ И МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

И.А. Ничипорук
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Основной целью работы являлся сравнительный анализ динамики жидкостных сред, состава тела и нейрогормональной регуляции обмена веществ в условиях длительных (3–5 месяцев) космических полетов (КП, n=27) и экспериментов по их моделированию – антиортостатической гипокинезии с углом наклона тела –6о (АНОГ, n=10) и изоляции в гермообъектах (n=16). Впервые в практике авиакосмической биологии и медицины показано, что в условиях продолжительных КП, АНОГ и изоляции при сбалансированном рационе и отсутствии явных расстройств здоровья (= патологий) соотношение основных компонентов состава тела человека – межклеточного вещества, объемов внеклеточной и клеточной жидкости, активной клеточной массы, сухой и жировой массы тела остается относительно постоянным, что свидетельствует об устойчивости регуляторных систем поддержания гомеостаза, но не позволяет получать достоверную оценку адаптированности и давать точный прогноз состояния работоспособности. Решение этих проблем может быть получено при комплексном многомерном статистическом анализе, позволяющем выявить типологические особенности динамики жидкостей организма и основных составляющих состава тела, которые свидетельствуют о разных стратегиях адаптации здорового человека к длительному воздействию экстремальной среды обитания – пассивной и активной. Пассивная стратегия реализуется через более полную (завершенную) адаптацию к новой среде обитания, но она проигрышна при срочной потребности в активной деятельности в условиях возврата в гравитационную среду, поскольку, по сути, это стратегия потерь. При выборе активной стратегии адаптация является неполной, но с минимизацией потерь основных структур организма и сохранением базисных компенсаторно-приспособительных реакций и их механизмов, эволюционно приобретенных и выигрышных в условиях земной гравитации, а с учетом и ортоградного положения тела при активной земной деятельности это – гравитационно-ориентированная ортоградно-детерминированная адаптация (ГООДА). Механизмы ГООДА реализуются, преимущественно, путем перестройки нейрогормональной регуляции обмена веществ, направленных на поддержание оптимальных энерготрат, регионарное и тканевое перераспределение жидкостей и минимизацию катаболических реакций с участием филогенетически закрепленной «памяти прямохождения».

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛНОГЕНОМНОГО АНАЛИЗА В КОСМИЧЕСКИХ ПРОЕКТАХ РФ: ПРЕИМУЩЕСТВА, СЛОЖНОСТИ, ПЕРСПЕКТИВЫ

О.А. Гусев
[1]Казанский федеральный университет, Казань, Россия; [2]РИКЕН, Йокогама, Япония

Развитие в последнее десятилетие методов полногеномного анализа экспрессии РНК (NGS) позволило внедрить подходы единовременного анализа работы сотен и тысяч генов в широкий спектр исследований. Анализ динамических изменений в работе генов в ответ на условия космического полета являются одним из самых многообещающих подходов в понимании потенциальных рисков длительных космических перелетов и отдельных изменений связанных с микрогравитацией. В то же время чувствительность метода накладывает ряд требований и ограничений в ходе планирования информативного эксперимента. На примере применения NGS в космическом экспериментов AQH-Аквариум с рыбами, а также наземных экспериментов с млекопитающими в условиях гипокинезии в докладе будут представлен обзор сильных и слабых сторон данного подхода, а также перспективы использования геномных медов анализа в будущих программах исследований.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ОРГАНИЗМА ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С 21-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИЕЙ

О.А. Журавлева, А.А. Маркин, Д.С. Кузичкин, В.И. Логинов, О.В. Чернова
ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

В генезе гипокинетического синдрома, развивающегося у космонавтов, несмотря на активные физические тренировки, во время длительных орбитальных экспедиций, ведущая роль принадлежит рассогласованию деятельности сенсорных систем, в первую очередь проприоцептивной и позно-тонической [Kozlovskaya I.B. et al., 2007]. Данных, полученных в модельных экспериментах с кратковременной, 5-7 суток, "сухой" иммерсией, недостаточно для анализа физиологических механизмов, обеспечивающих двигательную активность человека во время длительного полета. Цель работы - изучить особенности метаболических реакций у испытателей-добровольцев в эксперименте с 21-суточной "сухой" иммерсией. В исследовании принимали участие 8 мужчин в возрасте от 25 до 33 лет, прошедших отбор и подписавших Информированное согласие. Протокол эксперимента утвержден комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ ИМБП РАН. Взятие крови из вены для лабораторных исследований проводилось за 14 суток до начала воздействия, на 7-е и 21-е сутки иммерсии и на 7-е сутки после ее окончания. В сыворотке крови определяли величины 48 биохимических параметров, отражающих состояние органов и тканей, а также характеризующих основные звенья обмена веществ. В динамике иммерсионного воздействия отмечалась тенденция к увеличению активности щелочной и кислой фосфатаз, отражающая наличие дисбаланса метаболических процессов в костной ткани. Наблюдался нисходящий тренд, в 2,7 раза от исходных значений, активности креатинфосфокиназы и ее мышечного изофермента. При этом повышался уровень холестерина с перераспределением его фракций в сторону преобладания атерогенных форм. Активность одного из ключевых ферментов энергетического метаболизма, глутаматдегидрогеназы, прогрессивно увеличивалась, двукратно превысив фоновый уровень. Наблюдалось достоверное, по сравнению с исходными значениями, повышение концентраций триглицеридов и β-гидроксибутирата на фоне снижения за пределы физиологической нормы содержания глюкозы. Таким образом, в условиях 21-суточной "сухой" иммерсии при дефиците опорной нагрузки у испытуемых происходит активация процессов гликогенолиза и липолиза для получения источников энергии, призванных нивелировать проявления гипокинетического синдрома. *Работа выполнена в рамках темы № 65.1 фундаментальных исследований РАН.*

КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ ОПЕРАТОРОВ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА «СУХАЯ» ИММЕРСИЯ

В.К. Ильин, З.О. Соловьева, М.А. Скедина, А.А. Ковалёва
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Накопленный опыт осуществления космических полетов показывает, что по мере увеличения длительности полета, значение комплексного подхода в исследовании изменений зубочелюстной системы приобретает большую актуальность. «Сухая» иммерсия (СИ) воспроизводит в организме человека изменения физиологических функций, также как невесомость. Изучалось содержание анаэробной микрофлоры пародонта (*Prevotella intermedia, Tannerlla forsythia, Treponema denticola, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis*), иммунологических показателей (иммуноглобулинов sIgA, IgA, IgM) в десневой жидкости, микроциркуляция в тканях пародонта у 6 человек (24–32 лет), находившихся в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии. Забор проб производился на 1-е сутки (фон); 7, 14 сутки эксперимента; на 21-е сутки (выход) и на 7 сутки по окончанию иммерсии. Показано носительство пародонтопатогенной микрофлоры. Корреляция показателей оценивалась с использованием непараментрического метода Спирмена, а статистическая значимость изменений показателей в ходе эксперимента – при помощи непараметрического критерия Вилкоксона с принятым уровнем значимости p=0,05. Корреляционный анализ показал, то в ходе эксперимента изменялись характер и выраженность корреляции показателей иммуноглобулинов и характеристик кровотока в тканях пародонта. Вероятно, такое изменение корреляционных связей обусловлено перераспределением кровотока в ходе эксперимента и процессами адаптации. Прирост иммуноглобулинов на 14-е сутки эксперимента был статистически значим для IgA (p=0,0173). Что касается характеристик микроциркуляции, то для пародонта отмечается увеличение линейных скоростей кровотока в капиллярном и венулярных звеньях на 14-е сутки и снижение скоростей в артериолярном звене. Помимо ожидаемой реакции на условия эксперимента мы получили результаты, отличные от тех, что были в 5-суточной СИ. Вероятно, в 21-сут СИ сыграла свою роль степень адаптации к условиям эксперимента, а также наличие индивидуальных механизмов адаптации, что обуславливает разброс показателей у испытуемых. Таким образом, комплексное исследование показало предрасположенность тканей пародонта обследуемых к развитию воспалительных заболеваний непосредственно в эксперименте.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕРЕГРУЗОК НА ЦЕНТРИФУГЕ КОРОТКОГО РАДИУСА

А.А. Маркин, О.А. Журавлева, Д.С. Кузичкин, М.И. Колотева, Л.В. Вострикова, И.В. Заболотская, В.И. Логинов
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

В длительном орбитальном полете снижается функциональная активность эндокринных органов, что приводит к ингибированию метаболических реакций, находящихся под их контролем. Минимализация функций систем, участвующих в регуляции обмена веществ, отражается как на общем метаболизме, так и на отдельных органах [Григорьев А.И., Попова И.А., Капланский А.С., 1993]. Несмотря на то, что система профилактики неблагоприятного влияния невесомости на организм является достаточно разносторонней [Козловская И.Б. и др. 2011], разработка новых методов не теряет актуальности. Создание на борту искусственной силы тяжести с помощью центрифуги короткого радиуса (ЦКР) может стать эффективным средством профилактики [Котовская А.Р., 2017] Целью исследования явилось изучение метаболических реакций у испытателей-добровольцев под действием перегрузок на ЦКР. В эксперименте участвовали семь мужчин от 24 до 41 года, прошедших отбор и подписавших Информированное согласие. Протокол эксперимента утвержден комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ ИМБП РАН. Использовали 3 режима вращения (ВР) на ЦКР, с перегрузкой голова-таз (+Gz): 1-й – 2,1g, 30 мин, 2-й – 2,4g, 30 мин, 3-й – 2,9g, 15 мин. Каждый обследуемый участвовал во всех режимах ВР. Интервал между первым и вторым ВР был 2 суток, между вторым и третьим – 3 суток. Венозную кровь отбирали за 7 суток до воздействия и после каждого ВР. В сыворотке и плазме крови определяли величины 52 биохимических показателей, отражающих состояние органов и тканей, а также основных звеньев метаболизма. Перегрузка силой 2,1g не привела к значимым изменениям величин исследованных показателей. При 2,4g наблюдалась активация гликолитического и липолитического путей энергосинтеза на фоне выраженного повышения биохимических маркеров повреждения скелетной мускулатуры. ВР при 2,9g привело к достоверным изменениям холестеринового обмена, характеризующимися сдвигами атерогенной направленности. Достоверно повышались значения показателей, отражающих гипоксические сдвиги, снижалась активность некоторых органоспецифичных ферментов, изменялись характеристики белкового и азотистого обмена. Таким образом, с усилением перегрузки возрастает количество реагирующих на нее систем организма. Не исключен кумулятивный эффект воздействия.

РЕАБИЛИТАЦИЯ КОСМОНАВТОВ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ НА МКС

М.Г. Потапов, М.А. Скедина, А.А. Ковалёва
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Проблема восстановления здоровья и работоспособности космонавтов после космического полета (КП) становится в настоящее время особенно актуальной в связи с увеличением длительности полетов, многократным участием космонавтов в полетах, с участием в КП высококвалифицированных специалистов разного профиля, старшего возраста или имеющих парциальную недостаточность в состоянии здоровья, а также перспективой межпланетных полётов. Цель реабилитации – полностью восстановить состояние здоровья и функциональные резервы организма космонавтов после длительных КП. Представлено проведение реабилитационных мероприятий на санаторно-курортном этапе у космонавтов после длительного пребывания на международной космической станции (МКС) с 2001 по 2019 гг. За этот период организовано и проведено 57 этапов послеполётной медицинской реабилитации с участием 76-и космонавтов российского сегмента МКС. Сложившаяся система медицинской реабилитации космонавтов предусматривает поэтапное проведение восстановительных мероприятий. Начальный этап проводится в течение 2–3 недель после завершения КП, второй – санаторно-курортный продолжается в среднем 21

день, но может быть продлён до 30–40 дней в зависимости от состояния здоровья космонавта. Определены важнейшие факторы санаторно-курортного лечения. В связи, с чем было рассмотрено 25 мест проведения санаторно-курортного этапа реабилитации. Определено, что важнейшим фактором санаторно-курортного лечения является комплексность (сочетание всех необходимых для оздоровления факторов): климато-географического расположения, наличия природной лечебной минеральной воды, использование современных аппаратных методов лечения. Также важна социально-психологическая реабилитация космонавтов для создания благоприятного психологического климата. С этой целью используется широкий спектр мероприятий культурной программы (экскурсии, осмотр достопримечательностей, посещение памятных мест, встречи с государственными и общественными деятелями, пресс-конференции и т. п.). Таким образом, комплексная медицинская послеполетная реабилитация позволяет устранить последствия длительного КП и приобрести достаточно высокие функциональные резервы организма для последующей профессиональной деятельности.

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА ЛЕГКИХ ЗДОРОВОГО ОРГАНИЗМА ПРИ АДАПТАЦИИ К МНОГОКРАТНОМУ ГИПЕРОКСИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Н.В. Яковлев[1], П.Н. Савилов[3], В.Н. Яковлев[2]
[1]ООО «Новая медицина», Москва; [2]Воронежский государственный медицинский университет, Воронеж; [3]Тамбовская центральная районная больница с. П-Пригородное, Тамбовская обл., Россия

В опытах на 100 белых крысах самцах исследовали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КТ), а также содержание эндогенных антиоксидантов мочевины (М), мочевой кислоты (МК) в ткани лёгкого после одно-, пяти-, десяти и 18-ти кратного применения гипербарической оксигенации в терапевтическом режиме (ГБО, 2 ата, 50 мин, 1 сеанс в сутки). Установлено, что однократный сеанс ГБО вызвал увеличение активности СОД, КТ, содержания М и МК в легочной ткани соответственно на 74%, 79%, 83% и 128% по отношению к норме. После пятого сеанса ГБО активность СОД и КТ достоверно не отличалось от нормы, содержание М и МК превышали её, соответственно, на 57% и 96%. После 10-го сеанса ГБО активность СОД и КТ превышали норму соответственно на 74% и 140%, содержание м и МК 45% и 80: соответственно. После 18-го сеанса ГБО активность СОД и содержание Мне отличалась от нормы, активность КТ и концентрация МК превышали её, соответственно, на 59% и 31%. Следовательно, лёгкие здорового организма отвечают на сеанс ГБО активаций как ферментативного (СОД, КТ), так и неферментативного (М и МК) звеньев антиоксидантной системы (АОС). По мере увеличения числа сеансов ГБО ответная реакция СОД и КТ на увеличение гипероксической нагрузки изменяется, проявляясь формированием рефрактерности к ГБО после 5-го и 18-го сеансов и реактивацией после 10-го сеанса, особенно со стороны КТ. Это позволяет говорить о пластичности ферментативного звена АОС при адаптации к гипероксической нагрузки в терапевтических режимах, что в свою очередь определяется особенностями образования в лёгочной ткани О2- и перекиси водорода при увеличении гипероксической нагрузки на здоровый организм. Нормализация к 18-му сеансу ГБО в лёгочной ткани повышенного содержания М на фоне сохранения её повышенного концентрации в притекающей к лёгким крови (Н.В. Яковлев, 2004) указывает на её переход свободного в связанное с липопротеидами мембран состояние. Это повышает устойчивость клетки к гипероксии (А.С. Чихачёв, 1974). Нельзя исключить данный механизм и для МК, повышенная концентрация которой в лёгких к 18-му сеансу ГБО снижается.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА К МОДЕЛИРУЕМОЙ ГИПОГРАВИТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С 21-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИЕЙ

Т.В. Журавлева, Ю.А. Бубеев, А.А. Маркин, О.А. Журавлева, В.И. Логинов
ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Изучение гравитационно-зависимых механизмов проприоцептивной афферентации в модельных экспериментах с "сухой" иммерсией приобретает особую значимость в плане оценки и профилактики негативного влияния невесомости на организм космонавтов при межпланетных полетах. Цель исследования - изучение психологических и метаболических аспектов адаптации испытателей-добровольцев к условиям 21-суточной "сухой" иммерсии. В эксперименте участвовали 8 мужчин в возрасте от 25 до 33 лет, прошедших отбор и подписавших Информированное согласие. Протокол эксперимента утвержден комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ ИМБП РАН. За 14 суток до начала и на 21-е сутки иммерсионного воздействия испытуемым предлагалось письменно заполнить психологические тесты: многоуровневый личностный опросник "Адаптивность" А.Г. Маклакова и С.В. Чермянина, шкалу "Субъективная витальность" Р. Райана и С. Фредерик в адаптации Л.А. Александровой, методику "Оценка психической активации, интереса, эмоционального тонуса, напряжения и комфортности" Л.А. Курганского и Т.А. Немчина и симптоматический опросник "Самочувствие в экстремальных условиях" А. Волкова и Н.Е. Водопьяновой. В эти же сроки проводилось взятие у испытуемых венозной крови для анализа. В сыворотке крови определяли величины 48 биохимических показателей, отражающих функциональное состояние органов и тканей, а также основных путей обмена веществ. По результатам психологического тестирования у испытуемых не выявлено ослабления личностного адаптивного потенциала, что отражает их эффективное приспособление к моделируемым условиям. С помощью опросника "Самочувствие в экстремальных условиях" отмечено достоверное увеличение в 1,7 раза баллов по шкале "Нарушение сна". При проведении корреляционного анализа Пирсона выявлена взаимосвязь между бессонницей и сниженными концентрациями в крови глюкозы ($p<0,001$) и магния ($p<0,05$). Жизненная энергия, оцениваемая шкалой "Субъективная витальность", была взаимосвязана с высоким уровнем энергетических субстратов, таких, как β-гидроксибутират ($p<0,05$) и триглицериды ($p<0,05$), и низким уровнем атерогенных фракций холестерина ($p<0,001$). Таким образом, участники эксперимента в целом эффективно адаптировались к моделируемым условиям. *Работа выполнена по темам № 63.2 и № 65.1 фундаментальных исследований РАН.*

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕГРУЗОК НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ИСПЫТАТЕЛЕЙ ПРИ ВРАЩЕНИИ НА ЦЕНТРИФУГЕ КОРОТКОГО РАДИУСА

Е.А. Маркина, О.А. Журавлева, Д.С. Кузичкин, Л.Н. Мухамедиева, М.И. Колотева, Л.В. Вострикова, И.В. Заболотская, А.А. Маркин, В.И. Логинов
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Длительное пребывание в невесомости ведет к прогрессивному повышению холестерина (ХС) в крови и снижению уровня его антиатерогенной фракции – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [Markin A., Strogonova L. et al., 1998]. Наблюдаемые сдвиги чреваты повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смертности российских космонавтов [Ushakov I.B., Bryleva M.S., Voronkov Y.I. et al., 2017]. Перспективным профилактическим средством может стать создание на борту искусственной силы тяжести с помощью центрифуги короткого радиуса (ЦКР) [Орлов О.И., Колотева М.И., 2017]. Целью исследования явилось изучение влияния перегрузок, создаваемых с помощью ЦКР, на состояние липидного обмена у испытателей-добровольцев. В эксперименте участвовали семь мужчин от 24 до 41 года, прошедших отбор и подписавших Информированное согласие. Протокол эксперимента утвержден комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ ИМБП РАН. Использовали 3 режима вращения (ВР) на ЦКР, с перегрузкой голова-таз (+Gz) :1-й – 2,1g, 30 мин, 2-й – 2,4 g, 30 мин, 3-й – 2,9 g, 15 мин. Каждый обследуемый участвовал во всех режимах ВР. Интервал между первым и вторым ВР был 2 суток, между вторым и третьим – 3 суток. Венозную кровь отбирали за 7 суток до воздействия и после каждого ВР. В сыворотке крови определяли концентрацию ХС, ХС ЛПВП, ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), аполипопротеинов А1 и В (АпоА1 и АпоВ), триглицеридов (ТГ), свободных жирных кислот (СЖК), фосфолипидов и β-гидроксибутирата. Рассчитывали индекс атерогенности (ИА), ЛПВП/ЛПНП-отношение и индекс АпоВ/АпоА1. При перегрузке в 2,1g не наблюдалось значимых изменений определяемых параметров. При 2,4g достоверно возрастала концентрация ТГ, ХС ЛПОНП и СЖК. При 2,9g снижались ХС ЛПВП и АпоА1 при повышении ХС ЛПНП. Увеличивалось значение ИА, падала величина ЛПВП-отношения. В обоих случаях уровень СЖК превышал границу нормы. Таким образом, перегрузка силой 2,1g не вызывает изменений липидного обмена и не является стрессогенной. С увеличением силы воздействия появляются признаки развития стресс-реакции, сопровождающиеся сначала активацией липолиза (2,4g), а затем, при 2,9g, формированием сдвигов холестеринового обмена атерогенной направленности на фоне липолиза.

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА И НЕЙРОГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ В УСЛОВИЯХ 17-ДНЕВНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕКТЕ

С.А. Чистоходова, И.А. Ничипорук
ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

В наши дни работа малых групп людей смешанного гендерного состава в условиях экстремальной среды (гиперкапния, низкая влажность, ограниченное жизненное пространство, социальная изоляция и монотония окружения) становится все более распространенным видом социально-значимой занятости населения. Такой вид деятельности может оказывать неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию, но сравнительно мало исследован. Поэтому основной целью работы являлось изучение динамики гормональной составляющей репродуктивной функции в условиях 17-суточной изоляции в гермообъектах у 6 практически здоровых испытателей-добровольцев (3 мужчины и 3 женщины в возрасте 27–43 лет). До начала, в период изоляции (ПИ) и в период восстановления (ПВ) проводили комплексную оценку антропометрических данных, состава тела и нейрогормонального статуса. Измерения половых стероидов показали, что в ПИ у всех участников отмечалось повышение концентрации в крови тестостерона и эстрадиола (% от фона: 122,7±8,0; 303,7±110,1, соответственно, M±m здесь и далее, $p<0,05$), но у женщин в ПИ изменения тестостерона не были значимыми и выявлен достоверный рост концентрации в крови, преимущественно, кортизола. У мужчин в ПИ и, особенно, в ПВ определялся значительный рост концентрации эстрадиола (996,3±338,5% от фона, $p<0,05$) что, очевидно, было обусловлено приростом жировой массы тела (115,4±3,4% от фона, $p<0,05$), инициирующем ароматизацию андрогенов в эстрогены, а также, вероятно, внегонадальный и вненадпочечниковый биосинтез последних. Независимо от пола в ПИ отмечалось значительное повышение уровня альдостерона в крови, вследствие умеренной гиповолемии. В целом, полученные результаты свидетельствуют, что у женщин выраженного влияния изоляции на динамику половых стероидов практически не было при сохранности смены фаз менструального цикла, а у мужчин изоляция оказывала незначительное влияние на текущее состояние репродуктивной функции, но повышала риск снижения качества сперматогенеза из-за уменьшения уровня дигидротестостерона и развития гиперэстрогении, ингибирующей биосинтез фоллитропина, особенно, при увеличении времени пребывания в подобных условиях. *Работа* была поддержана *Программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ-ИМБП РАН на 2013-2020 годы и темой РАН № 65.1.*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ И ИХ СЕНСОРЫ РЕГУЛИРУЮТ ЭКСПРЕССИЮ МЕДЛЕННОГО МИОЗИНА В ИНАКТИВИРОВАННОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЕ

Б.С. Шенкман[1], К.А. Шарло[1], Н.А. Вильчинская[1], И.И. Парамонова[1], Г.Р. Каламкаров[2]
[1]ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН; [2] Институт биохимической физики РАН им. Н.М. Эммануэля, Москва, Россия

Свойства быстрых и медленных мышечных волокон определяются преобладающей изоформой тяжелых цепей миозина (ТЦМ). Известно, что в условиях реальной и моделируемой невесомости, а также при иммобилизации мышц и спинальной изоляции наблюдается снижение экспрессии медленных изоформ ТЦМ и увеличение экспрессии быстрых изоформ [см. обзор Shenkman, 2016]. Снижение экспрессии медленных ТЦМ в течение 24-часовой разгрузки удается предотвратить путем активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) и последующего экспорта гистондеацетилазы 4 (HDAC4) из миоядер [Vilchinskaya et al., 2017]. Аналогичного эффекта, сопровождающегося увеличением фосфорилирования АМПК, удалось добиться путем искусственной интенсификации распада АТФ с помощью конкурентного ингибитора креатинфосфокиназы β-гуанидинпропионовой кислоты. Очевидно, быстрое накопление АТФ в инактивированной мышце приводит к снижению

уровня фосфорилирования АМПК, транслокации HDAC4 в миоядра и соответственно к снижению экспрессии медленной изоформы ТЦМ. Интересно, что уже после 3 суток разгрузки содержание HDAC4 в ядрах снижается и соответствует контрольному уровню. Однако ее основная мишень, MEF2D, транскрипционный фактор, участвующий в запуске экспрессии медленной изоформы ТЦМ, экспортируется из ядер. Одновременно, начиная с первых суток разгрузки, а также после первой недели воздействия, наблюдается достоверное снижение содержания в ядерной фракции транскрипционного кофактора NFATc1, непосредственно запускающего экспрессию медленного миозина. Нами обнаружен ряд механизмов, обусловливающих экспорт NFATc1 из ядер (активация ядерной GSK3β) или снижение его ядерной транслокации (повышение экспрессии кальсарцина-2), и, тем самым, снижающих экспрессию медленной изоформы ТЦМ. Оказалось, что в течение первой недели разгрузки оба эти механизма, а также содержание в ядрах HDAC4 находятся в прямой зависимости от содержания NO, снижение которого в камбаловидной мышце мы выявили методом ЭПР. Таким образом, соотношение АМФ/АТФ и содержание NO в инактивированной постуральной мышце служат метаболическими сигналами, запускающими механизмы снижения экспрессии медленного миозина. *Работа поддержана грантом Российского научного фонда 18-15-00107.*

ГЕТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОСТНАТАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА ОПРЕДЕЛЯЕТ НАПРАВЛЕНИЕ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

П.А. Тюрин-Кузьмин, Н.И. Калинина, В.Ю. Сысоева, М.С. Арбатский, А.В. Балацкий, М.Н. Балацкая, В.А. Ткачук
Кафедра биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Мезенхимные стволовые/стромальные клетки (МСК) являются постнатальными стволовыми клетками, которые выявляются в большинстве тканей взрослого организма и опосредуют процессы естественного обновления соединительных тканей путем дифференцировки в нескольких направлениях. Например, в жировой ткани МСК могут дифференцироваться в белые адипоциты, фибробласты, а также в бежевые адипоциты. Бежевые адипоциты – это клетки, содержащие жировые капли, но основная функция бежевых адипоцитов – это не запасание энергии, а продукция тепла за счет рассеяния продуцируемой митохондриями энергии. Известно, что гормон и нейромедиатор норадреналин имеет прямое отношение к регуляции появления в жировой ткани бежевых адипоцитов, но механизм этого процесса на сегодняшний день неизвестен. В данной работе мы выясняли механизм гормональной регуляции выбора направления дифференцировки МСК между белыми и бежевыми адипоцитами. Ранее мы продемонстрировали уникальный для постнатальных клеток феномен гетерологической сенситизации альфа1А-адренорецепторов при стимуляции МСК норадреналином. В данной работе мы проверяли, как влияет индукция гетерологической сенситизации на дифференцировочную судьбу МСК. Мы показали, что стимуляция бета-адренорецепторов подавляет дифференцировку МСК как в белые, так и в бежевые адипоциты, поддерживая их в стволовом состоянии (наблюдение дифференцировки клеток и ПЦР в реальном времени). Стимуляция альфа1А-адренорецепторов, концентрация которых вырастает при гетерологической сенситизации, приводит к дифференцировке МСК в бежевые адипоциты, что мы показали при помощи ПЦР в реальном времени, наблюдения дифференцировки клеток в реальном времени под микроскопом на уровне единичных клеток и сортировки функционально активных клеток. Таким образом, гетерологическая сенситизация альфа1А-адренорецепторов регулирует выбор направления дифференцировки МСК между белыми и бежевыми адипоцитами. *Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №19-75-30007 (анализ адипогенной дифференцировки норадерналином с использованием микроскопа) и гранта Правительства Москвы и РФФИ №19-315-70037 (ПЦР в реальном времени и адипогенная дифференцировка).*

ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИПИДИРОВАННОГО РЕЦЕПТОРА Т-КАДГЕРИНА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА РАЗНЫЕ ЛИГАНДЫ

М.Н. Балацкая[1], А.И. Баглай[1], Г.В. Шаронов[2], В.А. Ткачук[1]
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова; [2]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Ряд гликозилфосфатидилинозитид (ГФИ) - заякоренных белков могут запускать внутриклеточную кальциевую сигнализацию, несмотря на отсутствие трансмембранного и цитоплазматического домена. Биохимические события, происходящие через минуты после добавления лиганда, обычно хорошо описаны, однако начальные события, протекающие на мембране, остаются слабо изученными из-за методологической сложности исследования таких липидированных белков. Обнаруженный нами ранее ГФИ-заякоренный рецептор липопротеидов низкой плотности (ЛНП) Т-кадгерин способен запускать кальциевую сигнализацию, что приводит к негативным эффектам в сердечнососудистой системе. Другие авторы показали связывание высокомолекулярной формы адипонектина и Т-кадгерина, которое приводит к противоположным эффектам: кардиопротекции и регенерации. В настоящей работе было проведено сравнение пространственно-временных изменений распределения рецептора Т-кадгерина при действии ЛНП или адипонектина, которые приводят к различным клеточным ответам. Разработав оригинальный подход ферментативного мечения мембранных рецепторов и измерения Фёрстеровского резонансного переноса энергии (FRET) в реальном времени на живых клетках, нам удалось показать, что ЛНП формируют короткоживущие кластеры Т-кадгерина, в то время как адипонектин стимулирует формирование стабильных кластеров. Наши данные говорят в пользу того, что комплекс Т-кадгерин-ЛНП оказывается в богатых холестерином и актин-зависимых мембранных нанодоменах, тогда как комплекс Т-кадгерин-адипонектин интернализуется в другой части мембраны, не запуская кальциевую сигнализацию, и способствует биогенезу внеклеточных везикул. Таким образом, мы показали важность формирования лиганд-специфических кластеров для формирования различных клеточных ответов одним рецептором. *Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00372 и грантом Президента МК-3144.2019.7.*

СИГНАЛИЗАЦИИ И ЭНДОЦИТОЗ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА

Р.С. Каменцева[1], В.В. Кошеверова[1], М.В. Истомина[1,2], О.М. Семенов[1,3], А.Н. Шатрова[1], М.В. Харченко[1], Е.С. Корнилова[1,2,3]
[1]Институт цитологии РАН, [2]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, ИБСиТ; [3]Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Рецептор эпидермального фактора роста (EGF), известный как c-ErbB1, играет важную роль в регуляции пролиферации, апоптоза, дифференцировки и др. Сигналы, генерируемые тирозинкиназой рецептора, так же как и его эндоцитоз, стимулируются после связывания c-ErbB1 со своими лигандами. Считается установленным, что оверэкспрессия c-ErbB1 отвечает за значительную долю опухолей эпителиального происхождения. Кроме того, из двух нативных лигандов рецептора, EGF и TGF-alpha, последний обладает большим трансформирующим потенциалом, поскольку после интернализации, в отличие от EGF, приводит не к деградации лиганд-рецепторного комплекса в лизосомах, а к рециклированию рецептора и участию его в новых циклах сигнализации.Однако, мы обнаружили, что в мезенхимных стромальных клетках эндометрия человека (эМСК) и в стволовых клетках, выделенных из жировой ткани, уровень экспрессии c-ErbB1 сравним с таковых в постоянных линиях трансформированных клеток HeLa и A549.Тем не менее, в отличие от этих клеток, оба лиганда стимулируют пролиферацию эМСК, но не вызывают их трансформацию. Эффекты EGF и TGF-alpha сравнимы по величине. Анализ эндоцитозного пути рецепторов под действием двух лигандов показал, что оба лиганд-рецепторных комплекса доставляются в лизосомы, однако их деградация замедлена по сравнению с таковой в клетках HeLa. Мы предполагаем, что отсутствие рециклирования комплексов TGF-alpha и медленная деградация c-ErbB1могут быть связаны со снижением закисления эндосом, поскольку как диссоциация TGF-alpha, так и лизосомная деградация рецептора требует pH 6.0 -5.0. Анализируя поведение основных сигнальных c-ErbB1-зависимых путей, мы обнаружили, что, в отличие от транзиторной активации ERK- и Akt-киназных каскадов в клетках HeLa, фосфорилированные формы этих киназ присутствуют в клетках эМСК в течение длительного времени после стимуляции EGF.Также обнаружены некоторые особенности динамики взаимодействия EGF-рецепторных комплексов в ранних EEA1-позитивных эндосомах с популяциями эндосом, несущих сигнальный белок APPL. Таким образом. эМСК могут служить более адекватной моделью для анализа сигнализации, чем трансформированные клеточные линии.

Na,K-АТРАЗА КАК РЕЦЕПТОР КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ: ЭФФЕКТЫ, ЗАВИСИМЫЕ И НЕЗАВИСИМЫЕ ОТ ТРАНСПОРТА Na^+

О.Д. Лопина, Е.А. Климанова, А.М. Тверской
Кафедра биохимии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Na,K-АТРаза (Na-насос) – интегральный белок плазматической мембраны, который за счет гидролиза одной молекулы АТР переносит через плазматическую мембрану клеток 3 Na^+ и 2 K^+ против электрохимического градиента. Благодаря созданию градиента ионов фермент обеспечивается выполнение многих функций клетки: регуляцию клеточного объема, поддержание потенциала покоя и генерацию потенциала действия в возбудимых клетках, сопряженный с переносом Na^+ транспорт ионов, и метаболитов, например, Ca^{2+}, H^+, а также аминокислот, сахаров и нейромедиаторов. Na,K-АТРаза - это единственный рецептор кардиотонических стероидов (КТС), наиболее известным из которых является уабаин. Связывание КТС с ферментом приводит к его ингибированию, что, в свою очередь, может влиять на транспорт ионов и метаболитов. Кроме того, низкие концентрации КТС вызывают активацию Na-насоса, что в некоторых случаях активирует рост клеток. Повышение уровня внутриклеточного Na^+ при ингибировании насоса ответственно также за экспрессию большого количества генов. Кроме того, связывание КТС с Na-насосом изменяет конформацию фермента и обеспечивает его взаимодействие с белками, индуцирующими запуск сигнальных каскадов. В зависимости от типа ткани это приводит к выживанию или смерти клеток за счет активации нерецепторной тирозинкиназы Src, фосфатидилинозитол 3-киназы, ERK 1/2 и p38 MAPK. Это позволяет рассматривать эндогенные КТС, которые в низких концентрациях обнаружены в организме человека и млекопитающих, как гормоны, которые обеспечивают регуляцию клеточного метаболизма различными способами. Рассматриваются особенности связывания различных эндогенных КТС с изоформами Na,K-АТРазы, изменение конформации фермента под действием КТС, механизмы активации фермента низкими концентрациями КТС, а также возможные механизмы действия КТС в различных типах тканей и пересечение регуляторных путей, индуцированных взаимодействием КТС с Na,K-АТРазой.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 18-34-00344 и 18-34-00308.

ДОФАМИН И РЕГУЛИРОВКА КАСКАДА ФОТОТРАНСДУКЦИИ

Д.А. Николаева, Л.А. Астахова, М.Л. Фирсов
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Дофамин – основной катехоламин в сетчатке позвоночных, регулирует многочисленные изменения параметров работы сетчатки во время 24-часового суточного цикла. В фоторецепторах, основным предполагаемым механизмом дофамин-индуцированных адаптационных изменений является активация D2-подобных рецепторов, что приводит к снижению уровня внутриклеточного цАМФ и снижению активности протеинкиназы А. Изменение уровня цАМФ должно оказывать влияние на работу каскада фототрансдукции, и целью настоящей презентации является демонстрация возможных механизмов этого влияния. В представленной работе было изучено влияние агонистов дофаминовых рецепторов на работу каскада фототрансдукции палочек лягушки *Rana ridibunda*. Эксперименты проводились на изолированных палочках при помощи метода всасывающей пипетки. Рассмотрены эффекты дофамина и селективных агонистов D1 рецепторов SKF-38393, D2 рецепторов квинпирола и агониста гетеродимера D1/D2 SKF-83959. Показано, что аппликация и дофамина, и всех селективных агонистов к внутреннему сегменту фоторецептора не влияет на фотоответ. Аппликация дофамина и агонистов к наружному сегменту во всех случаях вызывала снижение чувствительности фоторецептора. Наибольший эффект вызывался агонистом D1 рецепторов SKF-38393, в то время как дофамин, квинпирол и SKF-83959 оказывали меньший и примерно одинаковый эффект. Кроме того, SKF-38393

снижал чувствительность при всех испытанных концентрациях, в то время как влияние дофамина и квинпирола проявлялось начиная с концентраций 2,5 мкМ и 50 мкМ соответственно. Также, дофамин, SKF-38393 и квинпирол не изменяли внутриклеточный Ca^{2+}, тогда как SKF-83959 увеличивал его в ~1,6 раза. Мы заключаем, что дофамин вызывает снижение чувствительности палочки в основном за счет уменьшения скорости активации каскада и, в значительно меньшей степени, за счет ускорения выключения каскада. Наши данные позволяют предположить, что в наружном сегменте палочек действие дофамина опосредуется гетеродимерами D1/D2, но не D1R или D2R поодиночке. Эта работа подтверждает сделанное ранее предположение о том, что дофамин оказывает свое регулирующее воздействие на каскад фототрансдукции по крайней мере с помощью двух независимых механизмов, опосредованных цАМФ и Ca^{2+}.

АНАЛИЗ ЭЛЕМЕНТОВ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЗРЕЛЫХ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ ЭРИТРОЦИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИХ МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова, Ю.В. Малышева, С.В. Булаева
Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

Зрелые эритроциты человека – наиболее многочисленные клетки крови, имеющие, как и все форменные элементы, непродолжительный срок жизни, находящиеся в постоянном движении и подвергающиеся механическому стрессу во время реализации своей основной физиологической функции – транспорта кислорода. Утратившие ядро и не имеющие основных органоидов, они длительное время считались редуцированными клетками, выполняющими функцию простых «резервуаров» для гемоглобина. Однако в последнее время очевидной становится вовлеченность красных клеток крови в целый ряд регуляторных процессов и наличие у них сигнальных систем, обеспечивающих адаптивную перестройку их функциональных возможностей. Трансдукция сигнала начинается со связывания лиганда со специфическими мембранными рецепторами, затем сигнал достигает эффектора (молекулы) через каскад с участием различных протеинкиназ и / или протеинфосфатаз, и/или различных белков. В передаче сигнала могут принимать участие как мембранные, так и внутриклеточные компоненты красных клеток крови. Хотя эритроциты являются безъядерными клетками, они используют элементы клеточных сигнальных путей, которые помогают им поддерживать целостность мембраны, транспорт ионов и метаболизм. Микрореологические свойства красных клеток крови (их деформируемость и агрегируемость) играют важную роль на уровне микроциркуляции, где непосредственно осуществляется перфузия тканей и протекают обменные процессы. Деформируемость – способность эритроцитов к пассажу через капилляры, диаметр которых сопоставим с размерами самой клетки – и агрегируемость (способность к объединению в агрегаты с разной устойчивостью к сдвиговым воздействиям) в основном определяются мембранными свойствами клеток. Старение, стрессовые воздействия и различные заболевания сопровождаются генерацией сигналов, воздействующих на эритроциты. В целом механизмы передачи сигнала в эритроцитах можно разделить на специфические механизмы: а) запускающие изменения активности ферментов эритроцитов, б) вызывающие изменения в активности транспортных систем, и трансдукцию сигнала, связанную с ассоциацией/диссоциацией мембранного цитоскелета и интегральных белков. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00475.*

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКЗОЦИТОЗА И СЕКРЕЦИИ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА. РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА

П.В. Авдонин[1], А.А. Цитрина[1], П.П. Авдонин[1], Е.Ю. Рыбакова[1], Н.В. Гончаров[2]
[1]Институт биологии развития им.Н.К.Кольцова РАН, Москва [2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Фактор Виллебранда (ФВ) синтезируется в эндотелиальных клетках и в мегакариоцитах, дифференцирующихся в тромбоциты. Он обеспечивает поддержание первичного гемостаза при повреждении микрососудов и служит носителем фактора VIII свёртывания крови. Секрецию ФВ из эндотелиальных клеток индуцируют гистамин, вазопрессин, адреналин, простациклин, фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), некоторые другие эндогенные регуляторы. В реализации действия этих агонистов на секрецию ФВ участвуют вторичные мессенджеры Ca^{2+} и цАМФ. В настоящее время накапливаются данные о том, что перекись водорода и другие активные формы кислорода также могут выполнять функцию вторичных посредников. Мы исследовали влияние перекиси водорода на экзоцитоз и секрецию ФВ эндотелиальными клетками пупочной вены человека. Клетки, выращенные в 24-луночных планшетах, инкубировали в присутствии нецитоксичной концентрации H_2O_2 (100 мкМ) 30 мин при 30°С, после чего отбирали инкубационную среду для определения содержания в ней ФВ, а клетки фиксировали 4% формальдегидом. Для определения экзоцитоза ФВ фиксированные эндотелиальные клетки инкубировали с кроличьими антителами против ФВ и после этого со вторыми антителами против иммуноглобулинов кролика, коньюгированными с Alexa Fluo 633. Препараты окрашенных клеток анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа Leica DMI 6000. Установлено, что перекись водорода вызывает экзоцитоз ФВ и увеличивает его секрецию в инкубационную среду. Экспонирование ФВ на поверхности эндотелиальных клеток увеличивалось 89±5% ($p<0.01$). ФВ экспонируется на плазматической мембране в виде включений, размеры которых варьируют в пределах 1–3 мкм. Воздействие H_2O_2 приводит к увеличению числа этих включений на поверхности клеток и появлению на них нитей фактора Виллебранда длиной 50–200 мкм, отсутствующих в контрольных клетках. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что перекись водорода может выступать в качестве внутриклеточного посредника, вызывающего экзоцитоз ФВ. *Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 17-04-01267).*

CALCIUM-MEDIATED, DELAYED NANOPORE EXPANSION IS THE EXECUTION STEP OF NECROTIC CELL DEATH AFTER ELECTROPERMEABILIZATION

O. Pakhomova, B. Gregory, A. Bowman, I. Semenov and A. Pakhomov
Old Dominion University, Frank Reidy Research Center for Bioelectrics, Norfolk, VA, USA

Recent studies reported that membrane permeabilization by short nanosecond electric stimuli (nsPEF) can cause necrotic and apoptotic cell death, but the balance between these pathways, its dependence on cell type, stimuli parameters, and environment during and after treatment have poorly understood. Here we focused on the role of ambient Ca^{2+} in defining the mode of cell death after nsPEF and its cytotoxic efficiency. We performed experiments with U937, CHO-K1, and BPAE cells. In most experiments, we utilized 300-ns, 1.8-kV/cm pulses. We varied Ca^{2+} concentration in the exposure medium and/or incubation media. Cell death was quantified at intervals from minutes to 48 hours after the treatment using differential cell staining and imaging assays and metabolic assays. The experiments established that: (1) The presence of millimolar Ca^{2+} concentration in the medium was toxic for permeabilized cells and markedly decreased their short-term survival; (2) The toxic effect increased proportionally to Ca^{2+} concentration in the range 0-10 mM; (3) The presence of Ca^{2+} in the exposure medium had little impact on cell survival if cells were transferred into no-Ca^{2+} medium within a minute; (4) Conversely, nsPEF exposure in the absence of Ca^{2+} had no protective effect if cells were promptly transferred into medium with 2 mM Ca^{2+}; (5) Ca^{2+} shifted cell death towards necrosis and reduced the number of cells which could develop apoptosis, (6) Ca^{2+}-mediated cell death pathway was independent from the osmotic swelling of nanoporated cells, and inhibition of swelling did not rescue cells in the presence of 2 mM Ca^{2+}. For the first time, we found that the final, execution stage of nsPEF-initiated necrosis in the presence of Ca^{2+} was a sudden enlargement of existing membrane pores (or de novo opening of large pores), which occurred in the interval from minutes to hours after nsPEF treatment. *The study was supported by R01GM088303 from NIGMS (AGP).*

ДИСФУНКЦИЯ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ КАК ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

А.В. Воротников[1], Н.В. Подкуйченко[1], С.С. Мичурина[1], Ю.С. Стафеев[1], В.П. Ширинский[1], Е.В. Парфенова[1], М.В. Шестакова[2]
[1]НИИ экспериментальной кардиологии, НМИЦ кардиологии; [2]Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Дислипидемия и высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК) являются главными факторами риска развития периферической инсулиновой резистентности (ИР) и диабета 2 типа (СД2Т). Механизм развития ИР в мышцах связан с нарушением захвата глюкозы миоцитами под влиянием СЖК, но ситуация в адипоцитах малопонятна. В модельных адипоцитах 3T3-L1 пальмитат (типичная СЖК) вызывал длительную активацию JNK1/2 и инактивацию инсулинового каскада, что согласуется с ключевой ролью хронического воспаления в развитии ИР в жировой ткани. Вместе с тем, в концентрациях, характерных для здоровых людей (≤ 0,8 мМ), пальмитат дозо-зависимым образом усиливал захват глюкозы адипоцитами, не влияя на инсулин-зависимый транспорт глюкозы в клетки: стимуляция инсулином захвата глюкозы снижалась не за счет падения инсулин-зависимого транспорта, а за счет повышения базального транспорта в отсутствие инсулина. Лишь при высоких концентрациях, характерных для пациентов СД2Т (> 0,8 мМ), пальмитат снижал инсулин-зависимый захват глюкозы, вызывая реальную ИР. При этом транспорт глюкозы в клетки оставался высоким, несмотря на отсутствие изменений экспрессии основных глюкозных транспортеров, Глют1 и Глют4, и полное подавление активности их основных активаторов – инсулинового каскада и AMPK. Таким образом, действие пальмитата на адипоциты не согласуется ни с эффектом Рэндла, когда СЖК подавляют утилизацию глюкозы миоцитами, ни с классическим механизмом развития ИР за счет инактивации инсулинового каскада. Анализ жировых биоптатов метаболически здоровых доноров и больных СД2Т с ожирением выявил у последних повышенный воспалительный фон и активность JNK1/2, ассоциированные с повышенной инфильтрацией преимущественно провоспалительными (M1) макрофагами. Адипоциты пациентов с СД2Т были гипертрофированы, а клетки-предшественники адипоцитов (МСК) имели низкую пролиферативную активность и способность к адипогенезу. Мы предполагаем, что возникновение ИР в жировой ткани является естественным компенсаторным ответом на избыток энергетических источников на ранних этапах патогенеза СД2Т, развитием латентного воспаления и заполнением имеющихся жировых депо, тогда как создание новых жировых депо у больных СД2Т нарушено вследствие дисфункции МСК.

АГОНИСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ Ca^{2+}-СИГНАЛИЗАЦИЯ В МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

П.Д. Котова, Е.Н. Кочкина, Д.С. Ивашин, М.Ф. Быстрова, С.С. Колесников
Институт биологии клетки РАН, Пущино, Россия

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) представляют собой гетерогенную популяцию пролиферирующих недифференцированных клеток, которая содержит мультипотентные стволовые клетки, способные дифференцироваться в клетки мезенхимных линий. Используя микрофотометрию (Ca^{2+}-imaging) и Ca^{2+}-зонд Fluo-4, мы исследовали Ca^{2+}-сигнализацию, инициированную агонистами ряда GPCR-рецепторов в цитоплазме МСК, выделенных из жировой ткани человека. Характерной особенностью Ca^{2+}-сигналов, вызванных кратковременной аппликацией агонистов (ATP, ADP, UTP, аденозин, норадреналин, ацетилхолин) было то, что клеточные ответы генерировались по принципу «все или ничего». Иными словами при малых подпороговых дозах агонисты не вызывали детектируемые отклонения цитозольного Ca^{2+} от уровня покоя, а при превышении пороговой концентрации агонисты инициировали мощные Ca^{2+}-сигналы, амплитуда которых несущественно варьировалась с увеличением интенсивности стимуляции МСК. Снижение наружного Ca^{2+} до наномолярного уровня не приводило к значимым изменениям кинетики и амплитуды ответов МСК на агонисты, которые, однако, подавлялись ингибиторами фосфолипазы С и IP3-рецепторов. Эти факты указывали на то, что классический фосфоинозитидный каскад и IP3-зависмый выброс депонированного Ca^{2+} были преимущественно ответственны за сопряжение соответствующих GPCR-рецепторов с мобилизацией Ca^{2+} в цитопламе МСК. Фотолиз NP-EGTA или caged-IP3, загруженных в МСК, проводили импульсами UV-света (352 нм), что

вызывало кратковременные скачки соответственно Ca^{2+} или IP3 (uncaging). Uncaging инициировал Ca^{2+}-ответы, подобные ответам на агонисты. Это свидетельствовало о том, что Ca^{2+}-индуцированный выброс Ca^{2+} (Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release, CICR) протекает при участии IP3-рецепторов и формирует Ca^{2+}-сигналы, генерируемые МСК в ответ на агонисты. В своей совокупности полученные данные указывали на то, что трансдукция агонистов в МСК протекает в две стадии. Первоначально агонист инициирует локальный Ca^{2+}-сигнал, который, достигнув порогового уровня, запускает механизм CICR, что приводит к генерации глобального Ca^{2+}-сигнала, величина и форма которого практически неизменны при любой стимуляции МСК выше пороговой.
Работа поддержана стипендией Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам СП-924.2018.4 и грантом РНФ18-14-00347.

СИНХРОННЫЙ ВЫБРОС ПРОСТРАНСТВЕННО-РАЗДЕЛЕННЫХ ПЛОТНЫХ ГРАНУЛ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ АКТИВАЦИИ АДФ И ТРОМБИНОМ

Т.О. Шепелюк, Д.Ю. Нечипуренко, Ф.И. Атауллаханов
Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия

Секреция плотных гранул тромбоцита является важным источником АДФ для активации тромбоцитов в растущем тромбе. Однако динамика и механизмы этого процесса в ответ на активацию, а также его влияние на рост тромба малоизученны. Анализ динамики секреции плотных гранул в отдельных тромбоцитах в условиях потока при их активации АДФ и тромбином, а также изучение взаимосвязи этого процесса с динамикой изменения внутриклеточной концентрации кальция (ИЗВКК). Была разработана экспериментальная микрофлюидная модель, в которой флуоресцентно меченные тромбоциты из цельной крови прикреплялись к подложке, покрытой фибриногеном. Производилась одновременная регистрация плотных гранул и ИЗВКК в отдельных клетках методом эпифлуоресцентной микроскопией. В результате: 1) распределение количества гранул в тромбоцитах было получено путем анализа интенсивности флуоресценции отдельных гранул (N=1059, Q1, медиана, Q3 = 9, 16, 25 гранул) 2) пространственно-разделенные плотные гранулы тромбоцита секретируются синхронно за время, сопоставимое с временем выброса отдельных гранул 3) При увеличении концентрации агониста линейно в полулогарифмических координатах (от 0 до 10 nM тромбина или 100 uM АДФ) уменьшалось время начала выброса гранул (с 163±17 по 9.4±4.7 и 39.6±7.4 секунд), увеличивалось количество тромбоцитов, выбрасывающих гранулы (с 30.3% по 99.2% или 89.2%) и процент выброшенных гранул (с 22.9±2.5% по 78.4±2.1% или 53.4±3.1%), причем активация АДФ показала сопоставимый процент выброшенных гранул с активацией тромбином для ряда концентраций агонистов 4) увеличение степени активации ведет также к увеличению количества выброшенных гранул в течении одного выброса (с 3.0±0.3 по 9.4±0.7% или 4.2±0.4%), 5) Оказалось, что средняя частота кальциевых импульсов составила 2.7±0.3 и 6.4±0.3 кальциевых импульсов/минуту для тромбоцитов, которые не выбрасывали и выбрасывали гранулы. Также задержка между началом выброса гранул и предшествующим кальциевым пиком составила 0.5-1.5 секунды. Показано, что локальная плотность кальциевых импульсов в момент выброса гранул в 2 раза выше среднего значения этой величины. Впервые показано, что процесс секреции плотных гранул в тромбоцитах – это высоко кооперативный процесс, параметры которого зависят от степени активации тромбоцита и ИЗВКК.

ПРОТОН-АКТИВИРУЕМЫЕ КАНАЛЫ СЕМЕЙСТВА ASIC. ФАРМАКОЛОГИЯ И ФУНКЦИЯ В ЦНС

Д.Б. Тихонов
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ионные каналы, активируемые закислением внеклеточной среды (ASIC) , широко распространены в центральной нервной системе. Показано их участие в большом ряде физиологических процессов и вовлеченность в ряд патологических состояний. Парадоксально, но конкретные клеточные механизмы реализации функций ASIC остаются неизвестными. Доказана их активация при синаптической передаче за счет кислого содержимого синаптических везикул. Однако постсинаптические токи, опосредуемые ASIC, оказались крайне малы. В данной ситуации развитие фармакологии ASIC, появление высокоизбирательных модуляторов, является подходом, способным выявить конкретные механизмы, связанные с функционированием данных каналов. Особую роль могли бы сыграть эндогенные потенциаторы, в присутствии которых ASIC токи становились бы значимыми. Перспективным классом соединений являются разнообразные амины, которые модулируют функции ASIC, смещая pH-зависимость активации в сторону меньших закислений. Данный тип действия был выявлен для гистамина, который является сильным потенциатором ASIC1a гомомерных каналов. Потенцирование гистамином синаптических токов было продемонстрировано на препарате гигантского синапса слуховой системы (каликс). В настоящее время ведется активный поиск новых активных соединений, изучение структурных детерминант и механизмов их действия.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ ИОННЫХ КАНАЛОВ: ТРЕХМЕРНЫЕ МОДЕЛИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Б.С. Жоров[1,2] Д.Б. Тихонов[1]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]McMaster University, Canada

В отсутствие экспериментальных 3D структур ионных каналов с лигандами и токсинами разрабатываются их компьютерные модели. Правильность многих моделей подтверждена последующими рентгеновскими и крио-ЭМ структурами. Так, предсказанные размеры открытой поры в местах связывания лигандов никотинового ацетилхолинового рецептора (1998), глицинового рецептора (2000) и калиевого канала типа шейкер (2005) подтверждены рентгеновскими структурами (2003, 2017 и 2005, соответственно). Для потенциалзависимых натриевых каналов правильно предсказаны локализация гидрофобного пути лигандов во внутреннюю пору, а также места и способы связывания различных лекарств и токсинов. Рентгеновские и крио-ЭМ структуры глутаматных рецепторов (2009-2018) постепенно приближаются к моделям поры, разработанным в 1998-2006 годах. Таким образом, молекулярное моделирование позволяет прогнозировать структурные особенности ионных каналов и их комплексов с лигандами. Это связано с тем, что при моделировании используются не только расчеты энергии, но и данные

об эффектах мутаций и действии различных по структуре лигандов. Аналогичные подходы позволили разработать концепции действия пиретроидных инсектицидов, батрахотоксина, и опосредованное катионами связывание лекарств в натриевых, кальциевых и калиевых каналах. Хотя эти концепции еще не подтверждены рентгеновскими и крио-ЭМ структурами, они согласуются с современными экспериментальными данными и используются для разработки новых специфических лигандов, например фотопереключаемых блокаторов кальциевого канала. Другими перспективными направлениями моделирования являются объяснение атомных механизмов каналопатий, дизайн новых лекарств и планирование экспериментов. Поскольку структуры высокого разрешения отсутствуют для подавляющего большинства ионных каналов в различных организмах, различных функциональных состояниях, мутантных каналов и комплексов каналов с различными лекарствами и токсинами, методы молекулярного моделирования перспективны для заполнения этих пробелов. *Поддержано РФФИ (17-04-00549) и NSERC (GRPIN-2014-04894).*

РАЗЛИЧИЕ ЭФФЕКТОВ ФЕНАМАТОВ И ОБЩИХ АНЕСТЕТИКОВ НА ГАМКА И ГЛИЦИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: СТРУКТУРНЫЙ ПОДХОД

А.В. Россохин
Научный центр неврологии, Москва, Россия

ГАМКА и глициновый рецепторы (ГАМКАР и ГлиР), опосредующие процессы торможения в центральной и периферической нервной системе, являются мишенями для многочисленных модуляторов, которые потенцируют или угнетают их функции. Мы исследовали молекулярные механизмы действия двух модуляторов: этомидата (ЭТМ, общие анестетики) и мефенамовой кислоты (МФК, фенаматы). При помощи метода пэтч-кламп регистрации мы показали, что ЭТМ и МФК в низких концентрациях (< 300 μM) потенцируют ГАМК-активируемые токи в изолированных клетках Пуркинье, но подавляют глицин-активируемые токи в изолированных пирамидных нейронах гиппокампа крысы. Мы установили также, что потенцирующие эффекты ЭТМ и МФК не суммируются, что указывает на конкуренцию этих веществ за общий сайт связывания. Для определения структурных детерминант ответственных за различия в действии этих веществ, мы построили гомологические модели α1β2γ2 ГАМКАР и α1/2β ГлиР на основе крио-ЭМ структуры α1 ГлиР (3JAE), соответствующей открытому состоянию, и использовали метод Монте-Карло минимизации энергии для оптимизации структуры моделей. Известно, что остатки M286, N265 (β2) и M236 (α1) влияют на эффективность потенциации ГАМКАР ЭТМ. Мы использовали эти данные при поиске энергетически оптимальных мод связывания МФК и ЭТМ. Мы показали, что МФК и ЭТМ связываются в β(+)/α(-) интерфейсе ГАМКАР и образуют H-связи с R269 и N265 (M2, β2), а также ван-дер-Ваальсовы связи с M286, F289 (M3, β2) и L232, P233, M236 (M1, α1). Наши модели предсказывают, что МФК и ЭТМ, образуя H-связи с R269, стабилизируют положение его боковой цепи и открытую конформацию рецептора. МФК и ЭТМ потенцируют ГАМК-активируемые токи в рецепторах, содержащих β2/3, но не β1 субъединицу. N265 присутствует только в β2/3 субъединице ГАМКАР, в β1 субъединице ГАМКАР и в α1-3 субъединицах ГлиР в этой позиции находится Ser. R269 консервативен среди различных субъединиц ГАМКАР и ГлиР. Наши расчеты показали, что в α1β1γ2 ГАМКАР и αβ ГлиР R269 образует две H-связи с S265. В результате боковая цепь R269 оказывается глубоко отогнутой внутрь интерфейса, не может образовывать H-связи с остатками Q229 и I228 (α1) и, как следствие, теряет способность стабилизировать открытое состояние рецептора. *Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований №18-015-00038*.

РОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНА В РЕГУЛЯЦИИ РАБОТЫ NMDA РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

С.М. Антонов, Д.А. Сибаров
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Десенситизация лиганд-управляемых ионотропных ионных каналов является их фундаментальным свойством. Для рецепторов глутамата NMDA типа, наряду с лиганд-зависимой характерна также Ca^{2+}-зависимая десенситизация. Она связана с тем, что ионы Ca^{2+}, входящие в цитоплазму через открытые каналы NMDA рецепторов, связываются кальмодулином, который в такой форме взаимодействует с внутриклеточным C-концевым доменом GluN1 субъединиц NMDA рецепторов, вызывая их инактивацию и падение амплитуды токов, вызванных активацией NMDA рецепторов, до некого уровня плато, зависящего от концентрации Ca^{2+} в наружной среде. Недавно мы обнаружили, что Li^{+}, хотя он сам по себе не способен изменять параметры токов одиночных каналов NMDA рецепторов, вызывает трехкратное падение токов через NMDA рецепторы и Ca^{2+}-ответов в нейронах. Ингибитор Na/Ca-обменника KB-R7943 также вызывает значительное падение амплитуды токов, активируемых NMDA в нейронах и их Ca^{2+}-ответов. Таки образом была вскрыта роль Na/Ca-обменника в регуляции концентрации примембранного Ca^{2+} и тем самым Ca^{2+}-зависимой десенситизации NMDA рецепторов, так как его ингибирование с использованием Li^{+} или KB-R7943 сопровождается значительным падением токов, активируемых NMDA в нейронах из-за усиления их десенситизации. В принципе подобное влияние может иметь место только при тесном функциональном взаимодействии NMDA рецепторов и молекул Na/Ca-обменника, которое требует их ко-локализации в мембранных микродоменах или «плотиках», богатых холестерином. На различных клеточных системах показано, что экстракция холестерина метил-β-циклодекстрином приводит к разобщению плотиков. В наших опытах воздействие метил-β-циклодекстрином на нейроны коры крыс в первичной культуре ткани приводило к значительному падению амплитуды токов, активируемых NMDA. После этого Li^{+} и KB-R7943 теряли способность подавлять амплитуду токов, вызванных активацией NMDA рецепторов. По-видимому, разрушение мембранных микродоменов сопровождается утратой способности молекул Na/Ca-обменника обеспечивать низкую концентрацию Ca^{2+} в примембранных слоях цитозоля. Таким образом нами открыт новый факмакологический механизм воздействия на NMDA рецепторы – усиление их Ca^{2+}-зависимой десенситизации через влияние на активность Na/Ca-обменника. *Поддержано РНФ грант № 16-15-10192*.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ КАНАЛОВ PIEZO И BK В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

В.И. Чубинский-Надеждин, В.Ю. Васильева, А.В. Сударикова, М.А. Шилина, Л.С. Шуйский, И.О. Васильева, О.Г. Люблинская, Е.А. Морачевская, Ю.А. Негуляев
Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Механические сигналы и свойства микроокружения регулируют ключевые клеточные реакции в стволовых клетках, такие как пролиферация, рост, экспрессия генов, миграция и дифференцировка. Мезенхимные стволовые клетки человека, выделенные из десквaминированного эндометрия (эМСК), являются перспективным материалом для использования в регенеративной и клеточной медицине в связи с доступностью и неинвазивным протоколом их получения. Одними из основных участников передачи механических сигналов в клетках являются ионные каналы плазматической мембраны. При этом не до конца понятно, как может реализовываться их роль в механозависимых сигнальных событиях в стволовых клетках. Текущее исследование направлено на молекулярную и функциональную идентификацию ионных каналов, которые могут участвовать в передаче механических сигналов от плазматической мембраны эМСК. С использованием методов ОТ-ПЦР, иммунофлуоресценции и кальциевого имаджинга продемонстрирована экспрессия механочувствительных канальных белков семейства Piezo. С помощью метода патч-кламп при регистрации унитарных токов показано, что вход кальция через механозависимые кальций-проницаемые каналы, предположительно формируемые белками Piezo, активирует со-локализованные кальций-зависимые калиевые каналы высокой проводимости (BK). Эксперименты на мембранных фрагментах показали, что BK-каналы в эМСК могут обладать различной чувствительностью к уровню внутриклеточного кальция, что указывает на вероятное присутствие в канальных комплексах регуляторных субъединиц. Кроме того, показана зависимость присутствия BK каналов в мембране от фазы клеточного цикла: в G2M-фазе их количество минимально. На основании “гипотезы мембранного потенциала”, высокой унитарной проводимости BK-каналов и высокого уровня экспрессии в эМСК было предположено, что BK-каналы могут регулировать прохождение клеток по фазам цикла. Однако, в опытах с селективными поровыми блокаторами BK-каналов было опровергнуто предположение о вкладе BK каналов как высокоселективных переносчиков ионов калия в клеточный цикл. В то же время, динамика присутствия BK- каналов может рассматриваться как потенциальный маркер клеточной пролиферации эМСК. *Работа поддержана грантом РНФ №18-15-00106.*

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ АКТИН-УПРАВЛЯЕМЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ В КЛЕТКАХ ЛЕЙКЕМИИ ЧЕЛОВЕКА K562

А.В. Сударикова, В.И. Чубинский-Надеждин, В.Ю. Васильева, И.О. Васильева, Е.А. Морачевская, Ю.А. Негуляев
Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Потенциал-независимые натриевые каналы идентифицированы как один из основных путей входа натрия, определяющих быстрые изменения натриевой проницаемости в трансформированных клетках крови. Данные каналы близки по своим биофизическим характеристикам к семейству ENaC, но не блокируются амилоридом и его производными. На основании изученного нами ранее внутриклеточного механизма активации и инактивации, связанного с реорганизацией примембранного актинового цитоскелета, исследуемые натриевые каналы были названы «актин-управляемыми». Данная работа направлена на определение физиологических внеклеточных путей, контролирующих активность натриевых каналов в клетках миелоидной лейкемии человека K562, которые являются уникальной моделью для регистрации одиночных каналов в конфигурации whole-cell метода патч кламп. Выявлена активация каналов при внеклеточном действии сериновой протеазы трипсин, известного стимулятора каналов ENaC почечного эпителия. Участие протеолитического расщепления при активации каналов было подтверждено в экспериментах с ингибитором трипсина SBTI. Проверено влияние изменений внеклеточного уровня pH и механической стимуляции на ионные токи в мембране клеток K562. Варьирование pH раствора в диапазоне 7.3 – 5.0 не влияло на активность исследуемых каналов. При этом снижение pH до 5.5 индуцировало активацию амилорид-чувствительных протон-управляемых каналов ASIC, принадлежащих к семейству Deg/ENaC. С использованием анионного красителя DiBAC4(3) в прижизненной микроскопии обнаружены натрий-зависимые изменения мембранного потенциала при механической стимуляции мембраны протоком жидкости. В экспериментах whole-cell подтверждена механозависимая активация каналов в мембране клеток K562 в ответ на стимуляцию протоком (flow activation). Характеристики одиночных каналов (проводимость и потенциал реверсии) близки к аналогичным параметрам для натриевых каналов, активирующихся при разборке цитоскелета или протеолитическом расщеплении субъединиц канала при наружном приложении трипсина. В совокупности, получены новые данные о внеклеточных путях регуляции актин-управляемых натриевых каналов – потенциальных модуляторов мембранного потенциала в клетках крови. *Работа выполнена при поддержке РФФИ № 19-015-00211.*

ИНГИБИТОРНЫЙ АНАЛИЗ ДЕПО-УПРАВЛЯЕМОГО ВХОДА КАЛЬЦИЯ В ПОДОЦИТАХ

Л.С. Шуйский[1], Ю.А. Негуляев[1], Д.В. Илатовская[2], А.В. Старущенко[3]
[1]Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия; [2]Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США; [3]Медицинский колледж Висконсина, Милуоки, США

Одним из самых частых осложнений сахарного диабета (СД) является диабетическая нефропатия (ДН) – комплексное нарушение функционирования почек. При развитии ДН наблюдаются нарушения жизнедеятельности подоцитов – высокоспециализированных эпителиальных клеток почечного клубочка (гломерулы), которые оплетают капилляры, образуя фильтрационные щели. Некомпенсированное течение СД (сопровождающееся стабильной гипергликемией) приводит как к нарушениям в ультраструктуре подоцитов (гипертрофия, сглаживание ножковых отростков, и т.д.), так и к сокращению числа подоцитов (подоцитопения). Одной из возможных причин повреждения подоцитов на ранних этапах развития СД является нарушение кальциевого гомеостаза. На модели солечувствительной линии крыс (линия Dahl SS) нами было показано увеличение активности кальций-проводящих ионных каналов семейства TRPC в подоцитах, при развитии у животных СД 1 типа. Однако, до

сих пор нет информации о механизмах регуляции депо-управляемого входа (store-operated calcium entry, SOCE) в подоцитах – данное исследование было направлено на изучение функционирования SOCE в модели подоцитов свежевыделенных гломерул почек крыс. В работе были использованы самцы крыс линии Вистар, возрастом 8–12 недель. С помощью эпифлуоресцентной микроскопии, кальциевого зонда Fura-2AM и коммерчески доступных ингибиторов против различных участников SOCE, было исследовано вовлечение различных сигнальных путей: 1) путь через PLC и IP3 (ингибитор – U-73122); 2) путь через комплекс STIM1-Orai1 (ингибитор – YM-58483); 3) путь через TRPC (блокатор – 2-APB). На основании полученных данных можно заключить, что в подоцитах реализуются все пути пополнения внутриклеточного депо кальция, анализ данных позволяет сделать предположение о наличии функциональной связи в подоцитах между катион-проводящими ионными каналами семейства TRPC и участниками SOCE. Дальнейшие исследования будут направлены на уточнение вклада депо-управляемого входа в общий кальциевый гомеостаз подоцитов как в норме, так и при моделировании острой гипергликемии. *Работа поддержана грантами РФФИ 18-34-00590 мол_а, РНФ 19-14-00114.*

ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ИНДОЛ-2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ В ММСК ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С АКТИВИРОВАННЫМИ CD4+ Т-ЛИМФОЦИТАМИ

Ю.Г. Суздальцева
Институт общей генетики РАН, Москва, Россия

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) обладают способностью динамично менять свой экспрессионно-секреторный профиль в зависимости от микроокружения и выполнять в очаге воспаления регуляторную функцию. Целью настоящей работы явилось изучение роли рецепторных взаимодействий в индукции синтеза индол-2,3-диоксигеназы (IDO) в ММСК жировой ткани в условиях сокультивирования с активированнми $CD4^+$T-лимфоцитами. В экспериментах in vitro мы показали, что при сокультивировании с активированными $CD4^+$ Т-лимфоцитами в ММСК повышается синтез и экспонирование на поверхности молекулы адгезии ICAM-1, а также индуцируется синтез костимуляторных молекул CD80, CD86 и HLA-DR. Эти молекулы участвуют в образовании межклеточных контактов с $CD4^+$T-лимфоцитами посредством взаимодействия с их контррецептрами LFA1 и CTLA4/CD28. Мы установили, что рецепторное взаимодействие между ММСК и $CD4^+$T-лимфоцитами через CD80/CD86 и CTLA4/CD28 играет основную роль в индукции синтеза и функциональной активности IDO в ММСК. Связывание рецепторной пары Т-клеточного LFA1 и ICAM-1 на ММСК приводит к увеличению продукции интерферона-гамма (IFN-γ) клетками. Связывание IFN-γ со своим рецептором через фосфорилирование STAT-1α индуцирует синтез транскрипционного фактора IRF-1, регулирующего индукцию синтеза IDO в клетках. Таким образом мы установили, что связывание рецепторной пары Т-клеточный LFA1 и ICAM-1 играет опосредованную роль в индукции синтеза IDO В ММСК через воздействие IFN-γ. Полученные результаты позволяют выдвинуть предположение о том, что характер взаимодействия ММСК с активированными иммунными клетками в очаге воспаления может вызывать индукцию альтернативных сигнальных путей, отвечающих за регуляцию синтеза и функциональной активности IDO в ММСК. Понимание фундаментальных молекулярных механизмов регуляции экспрессии IDO представляет возможность разработки альтернативных подходов, направленных на повышение эффективности иммунотерапии при хронических воспалительных процессах и в терапии новообразований.

АГОНИСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ АКТИВАЦИЯ КАНАЛОВ PIEZO В КЛЕТКАХ ЛЕЙКЕМИИ ЧЕЛОВЕКА

В.Ю. Васильева, А.В. Сударикова, И.О. Васильева, Е.А. Морачевская, Ю.А. Негуляев, В.И. Чубинский-Надеждин
Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Целью настоящей работы было исследование действия внеклеточного гетероциклического соединения Yoda1 на механочувствительные кальций- и натрий-проницаемые каналы Piezo с помощью метода локальной фиксации потенциала (патч-кламп) в клетках миелоидной лейкемии человека K562. Данный метод позволяет идентифицировать ионные каналы по проводимости, механизму активации, селективности и другим биофизическим характеристикам, а также оценивать действие веществ на свойства каналов и их активность. В конфигурации cell-attached были зарегистрированы механочувствительные каналы (МЧК) в ответ на приложение механического стимула проводимостью около 18–20 пСм (N=9 из 20). Зарегистрированные каналы сходны по биофизическим характеристикам с каналами, принадлежащими семейству механочувствительных каналов Piezo. Для подтверждения этой гипотезы была проведена серия экспериментов в конфигурации whole-cell. Конфигурация whole-cell в сочетании с уникальностью клеточной модели K562 позволяет регистрировать активность одиночных ионных каналов в мембране при отведении от всей клетки и производить смены внеклеточного раствора. Добавление в наружный раствор селективного химического агониста Piezo1 соединения Yoda1 индуцировало активность каналов проводимостью около 18 - 20 пСм, что совпадает со значениями, полученными в опытах с растяжением клеточной мембраны в конфигурации cell-attached. В конфигурации whole-cell продемонстрирована дозозависимая активность Piezo1 в диапазоне концентраций Yoda1 0.1 - 10 мкМ. Каналы Piezo1 не проницаемы для крупных катионов (например, NMDG), поэтому смена раствора, содержащего Yoda1, на раствор, содержащий NMDG, приводила к исчезновению ионных токов. Полученные результаты электрофизиологических экспериментов в совокупности с ОТ-ПЦР и иммуннофлуоресцентным окрашиванием Piezo1 подтверждают гипотезу о том, что в плазматической мембране K562 МЧК формируются с участием белков Piezo1, активность которых может быть вызвана в ответ на добавление селективного активатора Yoda1 во внеклеточный раствор. Также результаты демонстрируют преимущества используемой экспериментальной модели для регистрации ионных токов и исследования одиночных каналов при отведении от плазматической мембраны всей клетки.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 19-015-00211.

СТРУКТУРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕКОТОРЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ И НАТРИЕВЫХ КАНАЛОПАТИЙ

Б.С. Жоров[1,2,3]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; [3]McMaster University, Canada

Сотни мутаций в натриевых и кальциевых каналах связаны с различными заболеваниями, включая сердечные аритмии и эпилепсии. Многие мутации влияют на зависящие от состояния канала межсегментные контакты. В отсутствие крио-ЭМ структур каналов в различных функциональных состояниях, молекулярное компьютерное моделирование помогает понять, как мутации вызывают дисфункции каналов. Синдром Тимоти – это редкое мультисистемное заболевание, связанное с мутациями канала Cav1.2. Известно, что мутации G402S и G406R в порообразующей спирали IS6 и R518C/H в спирали IIS0 потенциалчувствительного домена VSD-II замедляют потенциалзависимую инактивацию канала. В модели Cav1.2, основанной на крио-ЭМ структуре канала Cav1.1, альфа-спиральный домен AID, являющийся цитоплазматическим продолжением спирали IS6, образует водородные связи с аргинином R518. Моделирование с помощью минимизаций энергии методом Монте Карло позволило перевести Cav1.2 из инактивированного состояния, которое наблюдается в крио-ЭМ структуре канала Cav1.1, в открытое и закрытое состояния, которые наблюдаются в рентгеновских структурах бактериального натриевого канала NavAb). Согласно расчетам, деактивация VSD-II смещает связанные между собой IIS0, AID и С-конец спирали IS6 в направлении оси поры. Спираль IS6 изгибается на G402 и G406, вызывая закрытие поры. Мутации R518C/H ослабляют контакты IIS0/AID и замедляют сдвиг AID. Мутации G406R и G402S стабилизируют открытое состояние поры и тормозят ее закрытие. Эти модели объясняют усиление функции Cav1.2, вызванное мутациями, ассоциированными с синдромом Тимоти (Korkosh et al. 2019). Многие мутации в канале Nav1.5 связаны с синдромом Бругада (loss-of-function) или синдром удлиненного QT интервала (LQTS, gain-of-function). Так, мутации N406K в спирали IS6 и N1774D в спирали IVS6 ассоциированы с LQTS (Kato et al. 2014). Водородная связь N406---N1774 образуется в открытой, но не закрытой поре (Тихонов и др. 2015). Мутации N406K и N1774D усиливают водородную связь, стабилизируя открытое состояние канала. Мутация N406S, связанная с синдромом Бругада (Ito et al., 2007), ослабляет водородную связь и, таким образом, дестабилизирует открытое состояние канала.

Поддержано РНФ (17-15-01292).

ДИНАМИКА ДЕПО-ЗАВИСИМЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Э. Коркотян[1,2]
[1]Отдел нейробиологии, Институт им. Вейцмана, Израиль; [2]Биологический факультет, Пермский государственный университет, Россия

Хорошо известно, что нейроны являются пластичными структурами, способными к изменению силы взаимодействия с другими нейронами, в зависимости от предыстории их отношений. Несмотря на то, что многие молекулярные механизмы, вовлеченные в пластические процессы, были описаны ранее, роль кальциевого канала Orai1, управляемого внутриклеточными депо, остается неизвестной. Истощение депо приводит к усилению ассоциации молекулы стромального взаимодействия-2 (эндоплазматического датчика уровня кальция) с Orai1 в дендритных шипиках. Реакция на рост кальция более выражена в шипиках, обладающих кластером молекул Orai1, по сравнению с теми, которые лишены Orai1. Трансфекция нейронов доминантно-негативным Orai1 приводит к замедленному росту дендритных шипов, уменьшению синаптической связи с афферентными нейронами и снижению способности к морфологическим перестройкам после индукции длительного химического потенцирования. Аналогичным образом, нейроны, обработанные малыми интерферирующими РНК (миРНК), содержат меньше зрелых дендритных шипов и имеют более низкие показатели миниатюрных возбудительных постсинаптических токов (mEPSC) по сравнению с контрольными нейронами, обработанными нефункциональной миРНК. Используя доминантно-негативную форму Orai1, мы смогли продемонстрировать, что Orai1 необходим для формирования новых шипов после химической индукции долгосрочной потенциации (cLTP), и что это связано с высвобождением кальция из депо в отделе эндоплазматического ретикулума, связанного с рианодиновыми рецепторами. Мы предполагаем, что, когда Orai1 находится в дефиците, депо содержит меньше кальция, и, следовательно, менее выражена cLTP, а также угнетено образование новых постсинаптических шипиковых структур. Таким образом, согласно нашим исследованиям, можно сделать вывод, что именно локальный приток кальция по каналам Orai1 способствует росту и созреванию дендритных шипов и, как следствие, формированию функциональных синапсов.

МЕТАБОТРОПНАЯ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В СПИННОМ МОЗГУ ЛЯГУШКИ

Н.М. Чмыхова[1], Н.П. Веселкин[1,2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт- Петербург, Россия

Регуляция синаптической передачи между нейронами возможна на пре- и постсинаптическом уровне. Механизм и уровень, на котором происходит эта регуляция в значительной мере определяется типом рецепторов, активируемых соответствующим передатчиком и их локализацией. В нашей предыдущей работе была показана возможность гетерорецепторной модуляции, пресинаптической глутаматергической регуляции глицинергической передачи на мотонейроны лягушки. Исследовалось участие в ней пресинаптических метаботропных глутаматных рецепторов группы III (мГлуР III) и были показаны пути реализации их влияния (Карамян и др. 2016). Исследование действия DCG-IV, агониста мГлуР II группы, включающей подтипы рецепторов мГлу2 и мГлу3 (мГлуР 2), на вызванную активность (на суммарные ответы вентрального корешка на раздражение дорсального корешка, и на ПСП при внутриклеточной регистрации от мотонейронов), а также на электрические свойства мембраны поясничных мотонейронов было выполнено с использованием изолированного переживающего препарата спинного мозга лягушки. При экстраклеточном отведении аппликация DCG-IV вызывала уменьшение амплитуды коротколатентных

компонентов и суммарной площади вентральнокорешкового ответа на раздражение дорсального корешка. При внутриклеточной регистрации аппликация DCG-IV вызывала уменьшение числа спайков и суммарной площади постсинаптического ответа мотонейрона на раздражение дорсального корешка. В большинстве мотонейронов при аппликации DCG-IV наблюдались гиперполяризация, увеличение амплитуды антидромного потенциала действия и изменение амплитуды его следовых потенциалов, увеличение возбудимости. Это указывает, что наряду с пресинаптическим действием, использованный агонист может действовать на постсинаптические рецепторы мГлуР II группы. Это также позволяет предполагать возможность глутаматергической модуляции синаптических входов мотонейронов как на пре-, так и на постсинаптическом уровне.

АНАЛИЗ КАЛЬЦИЕВОГО ТРАНЗИЕНТА – СПОСОБ ОЦЕНКИ ВХОДА КАЛЬЦИЯ В НЕРВНОЕ ОКОНЧАНИЕ ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ АКТИВНОСТИ СИНАПСА И ДЕЙСТВИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.В. Самигуллин[1,2], Э.Ф.Хазиев[1,2], Н.В. Жиляков[1], Э.А. Бухараева[1]
[1]Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН; [2]Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева, Казань, Россия

Вход ионов кальция через потенциал-чувствительные кальциевые каналы выполняет ключевую роль в запуске процесса выброса нейромедиатора в синапсах химического типа, к которым относятся и периферические нервные окончания теплокровных и холоднокровных животных. Активация соответствующих пресинаптических рецепторов физиологически-активными соединениями, выделяющимися совместно с основным нейромедиатором из синаптических везикул, такими как АТФ, может модулировать процесс нейросекреции путем изменения активности потенциал-чувствительных кальциевых каналов и регуляции выхода кальция из внутриклеточных кальциевых запасников. В нашей лаборатории разработана методика оценки пресинаптического уровня кальция в периферических синапсах холоднокровных и теплокровных животных при различных физиологических воздействиях при помощи флуоресцентных кальций-чувствительных красителей. Флуоресцентные кальциевые индикаторы изменяют интенсивность яркость свечения (кальциевый транзиент) в зависимости от концентрации ионов кальция. В наших исследованиях мы сопоставили изменение пресинаптического уровня кальция, с количеством выделенных квантов нейромедиатора, определенным с помощью традиционных электрофизиологических методов. Было показано, что в нервно-мышечном синапсе лягушки реализуется механизм отрицательной обратной связи, который состоит в уменьшении выброса квантов ацетилхолина под действием самого нейромедиатора. Этот механизм осуществляется путем активации рецепторов никотинового и мускаринового М2-типа на двигательных нервных окончаниях посредством снижения входа ионов кальция в нервное окончание через потенциал-зависимые кальциевые каналы N типа. В экспериментах, выполненных на синапсах мыши, было показано, что активация никотиновых и мускариновых пресинаптических рецепторов разнонаправлено влияет на вход ионов кальция в нервное окончание. Активация никотиновых рецепторов приводит к увеличению входа кальция в нервное окончание. Активация мускариновых рецепторов М1 и М2 типов приводит к уменьшению выброса квантов медиатора вследствие уменьшения входа кальция через P/Q типы кальциевых каналов. *Работа поддержана грантом РФФИ № 19-04-00490 и выполнена с использованием оборудования ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН.*

РОЛЬ СЕРОТОНИНА В НОЦИЦЕПТИВНОЙ ПЕРЕДАЧЕ В МЕНИНГЕАЛЬНЫХ ОБОЛОЧКАХ: КЛЮЧЕВОЕ УЧАСТИЕ В ПАТОЛОГИИ МИГРЕНИ

Р.А. Гиниатуллин
Казанский федеральный университет, Казань, Россия; Университет Восточной Финляндии, Куопио, Финляндия

Серотонин традиционно рассматривается как один из ключевых медиаторов мигрени. Предыдущие исследования предполагали центральное действие серотонина при этом частом неврологическом расстройстве, тогда как периферические механизмы его действия оставались практически неизученными из-за отсутствия адекватных моделей. В данном докладе будут рассмотрены новые данные о действии серотонина на периферические окончания тройничного нерва в менигеальных оболочках, полученные с помощью оригинальной модели регистрации спайковой активности в изолированном препарате черепа крысы и мыши. Менингеальные оболочки являются предполагаемым исходным местом генерации ноцицептивного сигнала, лежащего в основе головной боли при мигрени. Эти оболочки имеют удивительно богатую иннервацию ноцицептивными волокнами, они интенсивно кровоснабжаются и оккупированы большим числом тучных клеток, содержащих серотонин и гистамин. Наши данные показывают мощную активацию нервных окончаний серотонином преимущественно через ионотропные 5-HT3 рецепторы, принадлежащие к группе cys-loop рецепторов. Эндогенное высвобождение серотонина из дегранулированных мениенгеальных тучных клеток усиливало ноцицептивное возбуждение нервных окончаний. Удивительно, но другой мощный активатор ноцицептивных волокон, АТФ, также во многом реализовывал этот эффект через дегрануляцию тучных клеток, секрецию серотонина и открытие 5-РН3 рецепторов нервных окончаний. Напротив, гистамин, оказался крайне слабым активатором ноцицептивных волокон. Таким образом, серотонин является первичным активатором ноцицептивного траффика, лежащего в основе боли при мигрени и посредником действия других триггеров боли. *Работа поддержана КОМФИ РФФИ (грант 17-00-00053).*

THE ROLE OF SEROTONIN IN MENINGEAL NOCICEPTIVE TRANSMISSION: IMPLICATION FOR MIGRAINE PATHOLOGY

R.A. Giniatullin[1,2], K.S. Koroleva[1], E. Kilinc[2], A. Zakharov[1], C. Guerrero-Toro[2], C. Vitale[2], M. Gubert-Olive[2], A. Timonina[2], D.F. Nurkhametova[1], L.L. Luz[3], O.A. Gafurov[1] B.V. Safronov[3], I. Shelukhina[4]
[1]Kazan Federal University, Kazan, Russia; [2]University of Eastern Finland, Kuopio, Finland; [3]University of Porto, Portugal, [4]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia

It has been generally accepted that serotonin plays a key role in migraine. However, as serotonin can provide functionally opposite effects via ligand gated or metabotropic receptor types, its actual role in migraine pathology remains controversial. The sources of serotonin in the nociceptive system, could be either humoral (mast cells and platelets) or neuronal (deriving from raphe nucleus), adding

even more complexity to the functional effects of this monoamine neurotransmitter. Moreover, certain serotonin receptor types could be blocked by pharmacological tools used for the general anaesthesia, thus complicating interpretation of results obtained in in vivo models. Using original rat and mouse whole mount meningeal preparation, we studied the action of serotonin on trigeminal afferents density innervating meninges. Serotonin induced a huge firing in the peripheral terminals of meningeal afferents, the origin site of migraine pain. This effect largely blocked by the 5-HT3-receptor antagonist MDL-72222 suggesting the functional role for ligand gated 5-HT3 receptors in meningeal afferents. Endogenous release of 5-HT from degranulated mast cells increased nociceptive firing. Contrary to peripheral excitation, serotonin reduced monosynaptic inputs from trigeminal afferents to the upper cervical neurons. Another powerful algogen, extracellular ATP, also strongly excited meningeal afferents and this effect was also essentiality mediated by endogenous serotonin as ATP degranulated meningeal mast cells and its affect was significantly reduced in the presence of MDL-72222 and in transgenic mice lacking mast cells. Our data revealed a powerful peripheral pain signalling of serotonin in the trigeminal nociceptive system via 'humoral' mechanisms which can by further down-regulated in the higher pain centers via neuronal control consistent with the gate theory of pain. *Acknowledgement: supported by the RFBR KOMFI (grant 17-00-00053).*

НАРУШЕНИЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЕ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

А.Б. Салмина, Я.В. Горина, Ю.К. Комлева, А.И. Черных, О.Л. Лопатина, Ю.А. Панина, Н.А. Малиновская, Е.А. Пожиленкова
Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Нейродегенерация альцгеймеровского типа имеет сложный, не до конца расшифрованный патогенез, в рамках которого реализуются такие механизмы, как нейротоксичность бета-амилоида, нарушение возбудимости нейронов и нейрон-глиальных взаимодействий, нейровоспаление, церебральная амилоидная васкулопатия, локальная инсулинорезистентность, нарушения нейрогенеза, дизрегуляция церебрального ангиогенеза с развитием феномена гиперваскуляризации и нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). С использованием двух экспериментальных моделей болезни Альцгеймера нами исследованы молекулярные механизмы повреждения гиппокампа за счет аккумуляции бета-амилоида (Aβ), развития локального воспаления, ремоделирования микрососудистого русла, нарушения метаболизма клеток нейроваскулярной единицы и повреждения ГЭБ. Изучены новые эффекты Aβ в ткани гиппокампа при хронической нейродегенерации альцгеймеровского типа, характеризующие нарушения нейропластичности (экспрессия c-fos, эффективность запоминания и восприятия нового), ангиогенеза (CD31, CD133, плотность и размеры сосудов различных областей гиппокампа), структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера (экспрессия белков плотных и адгезивных контактов, проницаемость ГЭБ), развитие локального нейровоспаления (экспрессия алармина HMGB1) во взаимосвязи с особенностями экспрессии CD147 и RAGE белков, регулирующих продукцию и транспорт Aβ. Обнаружено, что ранние нейродегенеративные изменения в гиппокампе, связанные с аккумуляцией Aβ, ассоциированы с интенсификацией неоангиогенеза и формированием аберрантных межклеточных контактов в слое эндотелия церебральных микрососудов в гиппокампе, повышением проницаемости ГЭБ и развитием локального нейровоспаления; однако по мере прогрессирования нейродегенерации неоангиогенез в гиппокампе подавляется. Установлены особенности ремоделирования сосудистой сети и проницаемости ГЭБ в различных функциональных зонах здорового и поврежденного гиппокампа: неоангиогенез характерен для CA1 зоны гиппокампа и зубчатой извилины, локальные нарушения микроциркуляции вследствие сокращения диаметра и разветвленности сосудов – для CA2 и CA3 субрегионов. *Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-6240.2018.7).*

НАРУШЕНИЯ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ПОСЛЕ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ И ПРИ ЭПИЛЕПСИИ

А.В. Зайцев, Л.Г. Магазаник
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Долговременная потенциация возбуждающей синаптической передачи – один из наиболее интересных и широко изучаемых механизмов пластичности нервной системы. Показано, что молекулярные механизмы долговременной синаптической потенциации очень разнообразны и зависят от типа синапсов, особенностей стимуляции, вызывающей пластичность, а также начального состояния синапса. Выявлено, что пластичность в одном и том же синапсе может быть обусловлена одновременной работой нескольких, относительно независимых молекулярных механизмов. Наличие дублирующих механизмов обеспечивает высокую надежность процесса, а также возможность долговременных изменений синаптической передачи в разнообразных условиях. При патологических состояниях, например, судорожных состояниях может происходить нарушение механизмов пластичности. Это приводит как к избыточному потенцированию части возбуждающих синапсов, что вызывает эпилептизацию части нейронных сетей, так и, наоборот, к ослаблению индукции потенциации, что сопровождается ослаблением памяти и когнитивных способностей. Молекулярные механизмы этих процессов пока мало изучены. Используя несколько моделей судорожных состояний и эпилепсии на крысах, мы показали, что типичный NMDA-зависимый механизм индукции долговременной синаптической потенциации в синаптических контактах CA3-CA1 пирамидных нейронов гиппокампа существенно нарушается при этих состояниях. Ослабление NMDA-зависимого механизма приводит к появлению альтернативных механизмов индукции долговременной потенциации, которые не выявляются у контрольных животных в этом типе синапсов. Например, через сутки после эпилептического статуса, вызванного пентилентетразолом, NMDA-зависимая форма потенциации синапсов полностью исчезает, однако появляется mGluR1-зависимая потенциация. Позднее этот альтернативный механизм замещается NMDA-зависимым механизмом. В литий-пилокарпиновой модели через 3 суток после эпилептического статуса также происходит ослабление NMDA-зависимого механизма, однако индукция потенциации сохраняется за счет активации кальций-проницаемых AMPA-рецепторов. Таким образом, судорожные состояния не только нарушают величину долговременной синаптической пластичности, но и ведут к существенным изменениям механизмов ее формирования. *Исследование поддержано грантом РНФ 16-15-10202-П.*

СЕПТИНЫ И ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ ТРАНСПОРТ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ

А.Л. Зефиров, П.Н. Григорьев
Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Казань Россия

Известно, цитоскелет сформирован различными элементами: актиновыми филаментами, тубулиновыми микротрубочками и др., которые вовлечены в механизмы разнообразных клеточных процессов, в том числе в процессы пресинаптического везикулярного цикла. Одним из элементов цитоскелета служат септины, которые, полимеризуясь, образуют филаменты, кольца, сети и другие структуры. Септины способны взаимодействовать с различными клеточными моторами, однако их роль в процессах экзо-эндоцитоза и транспорта синаптческих везикул остается малоизученной. В экспериментах на двигательных нервных окончаниях нервно-мышечного препарата диафрагмы мыши с использованием микроэлектродного отведения постсинаптических потенциалов и флуоресцентной конфокальной микроскопии исследовались процессы секреции медиатора и экзо-эндоцитоза синаптических везикул в условиях стимуляции полимеризации септинов форхлорфенуроном (50 мкМ). Обнаружено, что форхлорфенурон снижал частоту миниатюрных потенциалов концевой пластинки, а в условиях высокочастотного раздражения двигательного нерва приводил к углублению динамики депрессии потенциалов концевой пластинки. Раздражение двумя короткими высокочастотными пачками импульсов показало, что форхлорфенурон вызывает снижение скорости восполнения запаса готового к освобождению медиатора. Раздражение нерва в присутствии флуоресцентного красителя FM 1–43 вызывало захват красителя процессами эндоцитоза синаптических везикул, что выражалось в увеличении интенсивности свечения двигательных нервных терминалей; на фоне действия форхлорфенурона загрузка FM 1–43 усиливалась. Раздражение предварительно окрашенных FM 1-43 препаратов приводило к выгрузке красителя процессами экзоцитоза синаптических везикул и быстрому падению интенсивности свечения нервных терминалей; однако, в присутствии форхлорфенурона динамика падения свечения замедлялась. Полученные данные свидетельствуют о замедлении процессов транспорта синаптических везикул при нарушении функции септинов в двигательных нервных окончаниях.

Исследование поддержано грантом РФФИ 17-04-01870-а.

ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ NMDA РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

Д.А. Сибаров, С.М. Антонов
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Нейротоксическое действие гомоцистеина (HCY) на нейроны центральной и периферической нервных систем во многом определяется активацией NMDA подтипа рецепторов глутамата. NMDA рецепторы преимущественно состоят из GluN1 и GluN2 субъединиц, причем GluN2 представлены четырьмя подтипами (A,B,C,D). Ввиду различий профиля экспрессии подтипов NMDA рецепторов между отделами мозга, влияние гомоцистеина на эти отделы также может различаться. Нами показано на нейронах коры большого мозга крыс и рекомбинантных NMDA рецепторах, экспрессированных в клетках HEK293T, что HCY активирует рецепторы, содержащие GluN2A и GluN2B субъединицы с EC50 в 9,7 и 61,8 мкМ, соответственно. При этом, токи, вызванные активацией GluN1/2A рецепторов, не демонстрировали десенситизации, в то время как GluN1/2B рецепторы десенситизировались почти полностью. Нами впервые проведено сравнительное исследование влияния HCY на нейронах мозжечка, экспрессирующих GluN2C и GluN2D субъединицы, и на нейронах коры, экспрессирующих GluN2A и GluN2B субъединицы. Полученные результаты соотносили с токовыми ответами на HCY и глутамат, полученными на рекомбинантных дигетеромерных рецепторах GluN1/2C или GluN1/2D, экспрессированных в клетках HEK293T. На экспрессированных рецепторах HCY проявлял себя как полный агонист GluN1/2C и GluN1/2D рецепторов, вызывающий трансмембранные токи такой же амплитуды, как и глутамат. Величины EC50 активации HCY GluN1/2C и GluN1/2D рецепторов составили 80 мкМ и 31 мкМ, соответственно. При этом в обоих случаях не наблюдалось десенситизации. В нейронах мозжечка и коры больщого мозга HCY вызывал входящие токи, блокируемые AP5. В нейронах коры соотношение амплитуд токов (Ihcy/Inmda), вызываемых насыщающими концентрациями NMDA и HCY, составляло 0,16 и не изменялось со временем. В нейронах мозжечка, напротив, соотношение Ihcy/Inmda возрастало от 0,31 до 0,72 в период с 7 по 21 дни культивирования. Мы показали, что 75% от амплитуды токов, активируемых HCY в нейронах мозжечка, определяется активацией NMDA рецепторов, содержащих GluN2C или GluN2D субъединицы. Таким образом, нами выявлена крупная популяция нейронов мозжечка, высоко чувствительная к действию HCY, что говорит о значительной уязвимости этих клеток к токсическому действию при гипергомоцистеинемии. *Поддержано грантом РНФ N16-15-10192.*

АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В НЕАДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИНАПСАХ

Э.А. Бухараева, В.Ф. Хузахметова, А.Н. Ценцевицкий, Л.Ф. Нуруллин
Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ «Казанский научный центр РАН», Казань, Россия

Несмотря на более чем столетнюю историю исследований эффектов адренергических соединений на различные физиологические процессы, механизмы их действия, особенно, в центральной и периферической нервной системах далеки от полного понимания. Участие симпато-адреналовой системы, выполняющей адаптационно-трофическую функцию, обеспечивает повышение работоспособности человека и животных в стрессовой ситуации. Это ставит вопрос о необходимости более глубокого понимания клеточных и молекулярных механизмов влияния адреномиметиков на двигательные реакции. Недавно появились данные современных флуоресцентных исследований, указывающие на то, что наряду со скелетной мышцей, важной мишенью для медиаторов симпатической системы является нервно-мышечный синапс. Проведенное нами в рамках проекта РНФ исследование показало, что в нервно-мышечном синапсе теплокровных эффекты адреналина, норадреналина – гормона и медиатора, которые в организме вырабатываются эндогенно – зависят от функционального типа мышцы и режима ее ритмической активности. В синапсах дыхательной мышцы, содержащей как «быстрые», так и «медленные» волокна, адреналин, норадреналин и специфические агонисты угнетают спонтанную квантовую секрецию ацетилхолина, изменяя активность α1, α2 и β1

адренорецепторов. Вызванная нервным стимулом секреция квантов модулируется при участии α2, β1 и β2 подтипов рецепторов: их активация может приводить как к повышению интенсивности секреции, так и ее снижению. При ритмической стимуляции двигательного нерва, характерной для работы синапса в физиологических условиях, норадреналин усиливал синаптическую депрессию. Помимо влияния на количество освобождаемых квантов ацетилхолина впервые установлено, что адреномиметики изменяли кинетику секреции, вызывая десинхронизацию выделения квантов и увеличивая время нарастания многоквантового постсинаптического ответа за счет активации α2 и β2 рецепторов. Результаты проведенных исследований убедительно показывают, что катехоламины оказывают влияние на процесс синаптической передачи возбуждения и работу нейросекреторного аппарата в нервно-мышечных соединениях теплокровных. *Поддержано грантом РНФ 18-15-00046.*

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ВК-ТИПА В ПРЕСИНАПТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ ВО ВРЕМЯ СЕРИЙНЫХ РАЗРЯДОВ

Е.С. Никитин
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Форма потенциалов действия пресинаптического нейрона является одним из основных определяющих факторов синаптической передачи, поэтому механизмы регуляции длительности потенциалов действия имеют ключевое функциональное значение. В нашем исследовании было продемонстрировано, что синаптическая активность сама по себе модулирует будущие потенциалы действия в нейроне посредством быстрой обратной связи. Используя визуализацию и локальное фотовысвобождение внутриклеточного кальция в пирамидном нейроне пятого слоя коры, мы показали, что локального повышения кальция в первом перехвате Ранвье и проксимальном синаптическом бутоне даже в результате одного спайка достаточно, чтобы вызвать сужение последующих потенциалов действия. Эта форма внутренней регуляции осуществляется с помощью кальций-зависимых калиевых каналов высокой проводимости (ВК-типа) и направлена на поддержание высокой частоты разряда, ограничивая одновременно амплитуду постсинаптических потенциалов и предотвращая неконтролируемую эскалацию синаптической передачи. Наши исследования выявили новый механизм кратковременной пресинаптической пластичности, задействующий историю активности синаптического бутона и прилегающих областей аксона для динамической настройки межнейронных связей в коре больших полушарий. *Поддержано грантами РФФИ 19-015-00022 и 17-00-00216.*

РОЛЬ NA/CA-ОБМЕННИКА В ФОРМИРОВАНИИ КАЛЬЦИЕВОЙ АКТИВНОСТИ АСТРОЦИТОВ

П.А. Денисов[1], А. Плата[1], А.Ю. Верисокин[2], Д.В. Вервейко[2], А.Р. Браже[3,4]
[1]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, НИИ нейронаук, Нижний Новгород [2]Курский государственный университет, физический факультет, Курск [3]МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва [4]Институт биоорганической химии РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, отдел молекулярной нейробиологии, Москва

Астроциты обеспечивают и организуют нормальную активность нейронов и синаптических контактов между ними; участвуют в нейро-сосудистом сопряжении. Ca^{2+}-сигналы в астроцитах могут запускать синтез и секрецию сигнальных молекул – от глиотрансмиттеров, коагонистов к синаптическим рецепторам, до вазоактивных производных арахидоновой кислоты. При этом наиболее значительная часть всей кальциевой сигнализации происходит в области тонких отростков и «листочков», которыми астроцит контактирует с синапсами, и не всегда развивается до глобальных кальциевых событий, вовлекающих сому. Астроциты обеспечивают поглощение и переработку практически всего синаптического глутамата. Захват глутамата производится специализированными обменниками, представленными на поверхности самых тонких астроцитарных отростков. Глутаматные транспортеры утилизируют энергию Na^{+}-электрохимического градиента для захвата нейромедиатора из экстракле-точной среды, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Na. Последнее может приводить к реверсии Na/Ca-обменника, также хорошо представленного на периферических мембранах астроцита и входа Ca через этот обменник. На результатах моделирования и эксперимента мы рассматриваем роль Na/Ca-обменника в формировании кальциевых сигналов астроцитов. В модели анализируется аллостерическая инактивация обменника внутриклеточным Na^{+} и Ca^{2+}-зависимый выход из инактивации. Мы показываем, что реверсия Na/Ca-обменника поддерживает развитие кальциевых градиентов, при этом возможны режимы, когда соматический и периферический обменники работают разнонаправленно. Эксперименты с блокированием обменника подтверждают результаты моделирования.

АНАЛИЗ ИММУНОЭКСПРЕССИИ СИНАПТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

А.Н. Хабибрахманов[1], Л.Ф. Нуруллин[1,2], А.Л. Зефиров[1], М.А. Мухамедьяров[1]
[1]Казанский государственный медицинский университет; [2]Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

Дисфункция нервно-мышечных синапсов является одним из ранних и важнейших событий в патогенезе бокового амиотрофического склероза (БАС). В настоящем исследовании проводилась оценка иммуноэкспрессии синаптофизина, н-холинорецепторов и других ключевых синаптических белков в нервно-мышечных синапсах mSOD1 трансгенных мышей с моделью БАС. Иммунофлуоресцентные эксперименты проводились на mSOD1 мышах на досимптомной и симптомной стадии заболевания. Нами было установлено выраженное снижение интенсивности свечения и площади синаптофизин-иммунореактивных компартментов в нервно-мышечных синапсах трансгенных мышей на симптомной, но не на досимптомной стадии заболевания. У mSOD1 мышей на симптомной стадии также отмечалось снижение степени колокализации областей экспрессии синаптофизина и н-холинорецепторов. Был проведен анализ иммуноэкспрессии и других ключевых синаптических белков (синапсин, динамин, SNAP-25 и др.) Таким образом, были описаны морфологические корреляты, профиль экспрессии ряда ключевых синаптических белков и временной ход развития деструкции нервно-мышечных синапсов в модели БАС, что расширяет наши представления о механизмах патогенеза бокового амиотрофического склероза. *Работа выполнена при поддержке*

гранта Президента РФ МД-6877.2018.4, гранта Российского научного фонда № 19-15-00329, с использованием оборудования ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН.

МЕХАНИЗМЫ СНИЖЕНИЯ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОПЕРЕДАЧИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ ГИПЕРОКСИИ

И.Т. Демченко
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, РАН, Петербург, Россия

Гипербарический кислород (ГБО2), широко используемый в лечебной медицине и при подводных погружениях, может вызвать развитие судорог по типу эпилептического припадка. Ранее нами показано, что появление судорог в ГБО2 связано с нарушением баланса между возбуждающей и тормозной медиаторными системами в головном мозге вследствие понижения эффективности ГАМК-ергической нейропередачи. Для изучения механизмов угнетения тормозной синаптической передачи в ГБО2 выполнялись исследования на экспериментальных базах ИЭФБ РАН (Россия) и Университета Дьюка (США). У крыс и мышей, находящихся в кислородной барокамере под давлением 4-5 АТА, в головном мозге измерялись активные формы кислорода и азота (H2O2, OH, NO, ONOO-) и нейромедиаторы (глутамат, ГАМК) с помощью внутримозгового микродиализа, совмещенного с HPLC. Функция синаптической передачи тестировалась с помощью ингибиторов ГАМК-транспортеров и агонистов ГАМК рецепторов. Установлено: (1) ГБО2 в 3,5–7 раз повышал продукцию активных форм кислорода и азота в головном мозге перед появлением судорог, (2) перед судорогами экстраклеточное содержание ГАМК снижалось на 37%, (3) ГБО2 ингибировал ферментативную активность глутаматдекарбоксилазы (ГДК65), но не изменял активности ГДК67 и ГАМК-Т, (4) активность ГДК65 понижалась в ГБО2 за счет S-нитрозилирования белка, (5) чувствительность ГАМК рецепторов к нейромедиатору в ГБО2 не изменялась, (6) ингибирование нейрональных и глиальных ГАМК транспортеров восстанавливало тормозную нейропередачу и предотвращало развитие кислородных судорог. Следовательно, основным механизмом подавления ГАМК-ергической передачи в ГБО2 является снижение ферментативной активности глутаматдекарбоксилазы и, соответственно, угнетение синтеза медиатора. Пониженная продукция ГАМК приводит к уменьшению его содержания в синаптической щели и экстраклеточной среде и, следовательно, к ослаблению ГАМК-опосредованной фазной и тонической внесинаптической нейропередач. Дефицит ГАМК-ергической нейропередачи в ГБО2, возникающий за счет угнетения синтеза медиатора, может быть преодолен путем повышения его уровня в синаптическом пространстве и во внеклеточной среде путем ингибирования ГАМК транспортеров. *Работа поддержана Программой Президиума РАН и госзаданием (проекты № 0132-2018-0011 и 007-00096-18).*

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СЛОЖНЫЕ ЭФИРЫ БУТАНОЛА-2 И ДОДЕЦЕНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОЛОВЫЕ АТТРАКТАНТЫ LEPIDOPTERA

К.А. Ефетов, Е.Е. Кучеренко
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Изучение молекулярных основ хемокоммуникации у Insecta показывает, что довольно ограниченный набор органических веществ по сравнению с огромным числом видов данного таксона составляет основную массу макро- и микрокомпонентов половых феромонов. Около 75 % известных аттрактивных молекул Lepidoptera являются алифатическими спиртами, альдегидами или сложными эфирами с непредельным неразветвлённым углеводородным радикалом, содержащим чётное количество атомов углерода.

В двух подсемействах Zygaenidae (Lepidoptera), для которых известны аттрактивные соединения, используются разные варианты сложных эфиров. В подсемействе Procridinae строение половых феромонов самок выяснено только у трёх видов-вредителей, и во всех случаях это вторичные бутиловые эфиры ненасыщенных высших карбоновых кислот. Знание общих особенностей химической структуры привлекающих молекул Zygaenidae позволило синтезировать новые половые аттрактанты Procridinae на основе бутанола-2 и додеценовой кислоты.

Тестирование полученных соединений (*R*- и *S*-энантиомеров *втор*-бутилдодецен-2-оата, а также рацемической смеси данных сложных эфиров) проводилось в природных биотопах и агробиоценозах не только России, но и других стран мира: Австрии, Албании, Греции, Иране, Испании, Италии, Казахстане, Лаосе, Македонии, Таджикистане, Таиланде, Турции, Швеции, Японии. В ходе полевого скрининга была доказана аттрактивность и видоспецифичность энантиомеров *втор*-бутилдодецен-2-оата и их смесей для самцов 19 видов Procridinae, относящихся к шести родам: *Theresimima* Strand, 1917 (1 вид), *Illiberis* Walker, 1854 (1 вид), *Goasrea* Mollet, 2016 (1 вид), *Rhagades* Wallengren, 1863 (3 вида), *Adscita* Retzius, 1783 (7 видов) и *Jordanita* Verity, 1946 (6 видов). Кроме Zygaenidae самцы ещё двух семейств Lepidoptera были привлечены данными аттрактантами: *Argyresthia semifusca* (Haworth, 1828) (Yponomeutidae) и *Dolicharthria stigmosalis* (Herrich-Schäffer, 1848) (Crambidae). Для многих из указанных видов половые аттрактанты обнаружены впервые.

Полевые исследования позволили не только оптимизировать состав половых аттрактантов для конкретных видов и разработать способы их применения (в том числе для контроля численности видов-вредителей), но и уточнить границы ареалов редких видов Procridinae и открыть два новых для науки вида Zygaenidae.

ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА СЕКРЕЦИЮ НЕЙРОМЕДИАТОРА В НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ КРЫСЫ

В.Ф. Хузахметова, А.Н. Ценцевицкий, Э.А. Бухараева
Казанский институт биохимии и биофизики, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

Хорошо известно, что норадреналин (НА) и адреналин (АД) способны воздействовать на двигательную активность у позвоночных, влияя на функциональные свойства мышечных волокон, а также на процесс нервно-мышечной передачи возбуждения. За последние несколько десятилетий было получено множество противоречивых данных о влиянии адренергических

соединений на секреторные процессы в периферических синапсах. Недавно нами было показано, что в нервно-мышечном синапсе лягушки НА приводит к синхронизации секреторного процесса без изменения количества освобождаемого нейромедиатора. Однако в концевых пластинках диафрагмы мыши НА и его аналоги увеличивали степень несинхронности нейросекреции, при этом действие НА сохранялось при разных концентрациях ионов кальция в растворе (0,25–2,0 мМ). Проявления эффектов адренергических соединений зависят не только от вида животного, но и от типа мышц и ее функционального профиля. Например, показано, что активация β2-рецепторов усиливает вызванные сокращения быстрых мышц и уменьшает сокращения медленных мышц. Вместе с тем существуют данные об угнетении адреномиметиками сократительной функции мышц и об участии при этом разных типов адренорецепторов. Нами установлено, что в нервно-мышечном синапсе медленной камбаловидной мышцы крысы при частоте стимуляции 0,5 Гц АД увеличивал как интенсивность спонтанной секреции медиатора, так и квантовый состав, однако не влиял на степень синхронности нейросекреции. В то же время, НА увеличивал степень синхронности нейросекреции без изменения количества освобождаемого медиатора. При повышении частоты стимуляции двигательного нерва до 10 Гц достоверных изменений как при действии АД, так и НА, не наблюдалось. Таким образом, можно предположить, что в действии адренергических соединений наблюдаются существенные различия в направленности эффектов не только в зависимости от типа мышц, но и ее функционального состояния. Эти результаты стоит принять во внимание, поскольку множество адренергических соединений в настоящее время широко применяется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, болезней легких, а также для восстановления нервно-мышечной передачи при врожденном миастеническом синдроме. *Поддержано грантом РНФ 18-15-00046.*

ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС, ВЫЗВАННЫЙ ПИЛОКАРПИНОМ ИЛИ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛОМ, ПРИВОДИТ К РАЗЛИЧНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ В ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СУБЪЕДИНИЦ РЕЦЕПТОРОВ И ТРАНСПОРТЕРА ГЛУТАМАТА

А.А. Коваленко, О.Е. Зубарева, А.П. Шварц, Т.Ю. Постникова, А.В. Зайцев
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Эпилептический статус (ЭС) является тяжелым состоянием и характеризуется длительными судорожными приступами, он часто ведет к эпилептизации мозга. В моделях на животных было выявлено, что ЭС, вызванный пилокарпином, вызывает формирование височной эпилепсии, тогда как ЭС, вызванный пентилентетразолом, как правило не имеет таких последствий. Патогенез эпилепсии вследствие ЭС может быть обусловлен гиперактивацией глутаматергической системы, в частности, нарушением функциональной активности AMPA- и NMDA-рецепторов, связанным с изменением их субъединичного состава. Также активность глутаматергической системы может определяться работой транспортеров (в основном EAAT2), которые обеспечивают захват глутамата из синаптической щели.

Целью данной работы явилось сравнение изменений экспрессии генов отдельных субъединиц NMDA- (Grin1, Grin2a, Grin2b) и AMPA-рецепторов (Gria1, Gria2) и транспортера глутамата Eaat2 в клетках различных областей мозга крыс через неделю после ЭС, вызванного пилокарпином и пентилентетразолом. Эксперименты были выполнены на самцах крыс Вистар. Анализ экспрессии генов интереса проводился методом ОТ-ПЦР в реальном времени в дорзальном и вентральном гиппокампе, медиальной префронтальной, височной и энторинальной коре.

Было выявлено, что наиболее выраженные изменения экспрессии исследованных генов после ЭС, вызванного пилокарпином, отмечаются в височной коре, в частности снижена продукция мРНК генов Grin1, Grin2a, Gria2, а также отношение Grin2a/Grin2b. В то же время после введения пентилентетразола в височной коре изменений не выявлено. Основные изменения после ЭС, вызванного пентилентетразолом, обнаружены в энторинальной коре, и заключаются в увеличении продукции мРНК Grin1 и отношения Grin2a/Grin2b, а также снижении экспрессии Grin2b и Eaat2.

Таким образом, обнаружено, что ЭС, индуцированный введением и пилокарпина, и пентилентетразола, приводит к изменениям экспрессии генов субъединиц и транспортера глутамата. Характер изменений, выявленных после введения пилокарпина, позволяет предположить, что они являются одной из причин эпилептизации мозга и развития височной эпилепсии. Изменения, обнаруженные после введения пентилентетразола, вероятно, являются компенсаторными.

Поддержано грантом РФФИ 17-00-00408 КОМФИ.

ВЛИЯНИЕ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК КРОВИ

Ю.Г. Бирулина[1], И.В. Петрова[1], О.А. Трубачева[2], Н.А. Казакова[1], С.Н. Беляева[1], В.С. Рыдченко[1], С.В. Гусакова[1]
[1]Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия; [2]НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН, Томск, Россия

Газомедиаторы NO, H^2S и CO составляют новую группу внутри- и межклеточных посредников. Несмотря на сходство их свойств, газы имеют специфические физиологические эффекты и собственные мишени действия. Эритроциты и тромбоциты не являются исключением среди клеток, функции которых контролируются газотрансмиттерами. Целью исследования явилось изучение влияния донора H2S на Ca^{2+}-зависимую K+-проницаемость мембраны эритроцитов и агрегационную способность тромбоцитов. В исследование были включены здоровые добровольцы (n=25) и пациенты с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) (n=18) обоего пола. Материалом исследования являлись упакованные эритроциты и обогащенная тромбоцитами плазма, полученные из венозной крови. Потенциометрическим методом изучали изменение Ca^{2+}-зависимой K+-проводимости мембраны эритроцитов, турбидиметрическим методом – агрегацию тромбоцитов при действии донора H2S (NaHS). Оценивали амплитуду A23187- и редокс-индуцированного гиперполяризационного ответа (ГО) эритроцитов на добавление Ca^{2+}-ионофора A23187 или системы аскорбат–феназинметосульфат (ФМС); скорость и степень агрегации тромбоцитов в условиях ее индукции коллагеном. В присутствии 10 и 100 мкМ NaHS происходило снижение Ca^{2+}-зависимой K+-проницаемости мембраны эритроцитов здоровых доноров. Оказалось, что донор H2S в присутствии блокатора NKCC буметанида (5 мкМ) вызывал увеличение амплитуды A23187-вызванного ГО, но снижение – редокс-опосредованного ГО. На фоне блокирования анионного обменника SITS (100 мкМ) NaHS угнетал A23187- и редокс-вызванные ГО. Также NaHS в концентрациях 10 и 100

мкМ вызывал уменьшение амплитуды A23187- и редокс-зависимого ГО мембраны эритроцитов пациентов с хронической формой ИБС. Воздействие 10 и 100 мкМ донора H2S на коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов приводило к снижению степени и скорости агрегации у здоровых доноров и пациентов с ИБС. Полученные результаты указывают, что H2S оказывает существенное влияние на ион-транспортную функцию мембраны эритроцитов и агрегационную активность тромбоцитов как здоровых доноров, так и пациентов с ИБС.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00395.

СТАБИЛИЗАЦИЯ МЕДЛЕННО-ИНАКТИВИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ КАНАЛА NAV1.5 КАК МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА БРУГАДА ПРИ МУТАЦИИ Y739D

А.К. Зайцева[1,2], Ю.В. Фомичёва[1], Е.Н. Михайлов[1], Е.С. Васечкина[1], Б.С. Жоров[1,2,3], А.А. Костарева[1,4]
[1]НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург ;[2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; [3]McMaster University, Hamilton, Canada; [4]Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Мутации в гене SCN5A, кодирующем потенциал-зависимый натриевый канал сердца Nav1.5, ассоциированы с развитием ряда наследственных аритмий. В частности, синдром Бругада характеризуется увеличением сегмента ST в отведениях V1-V3 на ЭКГ и повышенным риском внезапной смерти в результате желудочковой тахиаритмии. На уровне биофизических свойств синдром Бругада ассоциирован с уменьшением активности Nav1.5 (loss-of-function phenotype), которое может быть проявлением таких механизмов, как снижение количества каналов на мембране, замедление активации, усиление быстрой инактивации и/или ускорение медленной инактивации. Целью нашего исследования было выявить биофизический механизм, лежащий в основе патогенного эффекта генетического варианта Nav1.5-Y739D, выявленного у пациента с синдромом Бругада. Генерация мутантной конструкции проводилась посредством сайт-специфического мутагенеза методом ПЦР амплификации на основе вектора pcDNA3.1 с геном SCN5A. Векторы SCN5A-WT и SCN5A-Y739D экспрессировали в клетках линии HEK293T и регистрировали активность натриевых токов с помощью метода локальной фиксации потенциала в отведении от целой клетки. Результаты представлены как среднее ± стандартная ошибка среднего. Для статистического анализа использовался тест Манна–Уитни. Генетический вариант Y739D приводил к достоверному сдвигу кривой стационарной активации в сторону деполяризации (V1/2 WT: –37,6±0,7 мВ, N=40; Y739D: –33,4 мВ, N=25, p=0,0002). Исследование потенциал-зависимости медленной инактивации проводилось с помощью протокола с преимпульсом 10с и выявило достоверное усиление медленной инактивации для Nav1.5-Y739D (Нормированный ток при +20мВ: WT: 48±3% (N=11), Y739D: 30±3% (N=12, p=0,002). Каналы Nav1.5-Y739D также продемонстрировали ускоренное развитие медленной инактивации по сравнению с каналами дикого типа (WT: τ=1,9±18 с, N=8, τ=1,1±0,25 с, N=6, p=0,04). Полученные результаты свидетельствуют, что генетический вариант Y739D замедляет активацию и приводит к ускорению развития состояния медленной инактивации Nav1.5. Можно предположить, что данная комбинация изменений биофизических характеристик канала лежит в основе развития синдрома Бругада у пациента.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 17-15-01292.

ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ СПЛАЙС-ФОРМ GDNF ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ И СОХРАНЕНИЯ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Г.В. Павлова[1,2], Дж.В. Шамадыкова[1], Д.Ю. Пантелеев[1], Н.Н. Куст[1], А.А. Чулкова[3], А.В. Ревищин[1]
[1]Институт биологии развития РАН, Москва; Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Отсутствие эффективных форм лечения нейродегенеративных заболеваний провоцирует исследователей искать новые подходы к терапии, в том числе и с помощью клеточных технологий. Для подобных подходов важен поиск оптимальных нейроиндукторов. GDNF занимает приоритетные позиции для использования в качестве нейропротектора и индуктора нейральной дифференцировки прогениторных/стволовых клеток. Показано, что у человека ген GDNF представлен, по крайней мере, двумя матричными РНК, которые отличаются друг от друга размером pro-области. Исследования позволяют предположить, что один из вариантов GDNF экспрессируется постоянно и необходим для взаимодействия между нервными клетками в норме, другой же (меньший размер pro-области) секретируется и необходим при гибели нейронов для стимуляции восстановительных процессов. Мы показали, что делеция pre – pro-области GDNF (mGDNF) повышает нейропротекторные свойства фактора. mGDNF/GFP обладал повышенными нейроиндуктрными свойствами, что подтверждено на клеточных моделях *in vitro*. *In vivo* mGDNF/GFP оказался способен поддерживать жизнеспособность дофаминенгических нейронов в мозгу модельных животных с болезнью Паркинсона и значительно защищал их от воздействия MPTP. Было показано, что mGDNF/GFP, синтезированный животными клетками, обладал большей нейроиндукторной эффективностью, чем rec mGDNF2, выделенный из *E. coli*. Однако для получения терапевтического клеточного препарата необходимы трансгенные клетки млекопитающих, продуцирующих mGDNF без GFP. При получении трансгенных клеток, продуцирующих mGDNF без GFP было обнаружено, что происходит делетирование внутренних участков транскрипта mGDNF, которое препятствует экспрессии фактора. Таким образом, mGDNF оказался нестабильным. Мы обратили внимание на тот факт, что при использовании различных типов клеток для продуцирования mGDNF обнаруживаются несколько повторяемых коротких форм РНК GDNF. Появилась версия, что РНК mGDNF процессируется до получения минифакторов. Нами были клонированы мажорные мини-последовательности GDNF и проанализированы на нейроиндукторные свойства. Показано, что один из минифакторов DjGDNF показал способность стимулировать нейральную дифференцировку прогениторных клеток и может рассматриваться, как перспективный фактор для терапии нейродегенеративных заболеваний.

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Н.А. Рябчикова, Б.Х. Базиян, Е.В. Дамянович, Л.А. Чигалейчик
Научный центр неврологии РАМН, Москва, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) – это серьезное нейродегенеративное заболевание нервной системы, проявляющееся в нарушении двигательной активности и когнитивных процессов, сопровождающееся саккадическими движениями глаз. Функциональное и анатомическое перекрытие мозговых путей и структур, таких, как, в частности, лобные, теменные области коры, базальные ганглии, обеспечивает как планирование, программирование и принятие решений так и управление генерацией саккад с другой. Поскольку управление и контроль движениями глаз осуществляются многими уровнями мозга, саккадическая деятельность может использоваться как отражение динамических процессов в мозге при изучении различных форм когнитивной деятельности, в том числе прогнозирования человеком событий. В настоящем исследовании регистрация саккад показала, что среднее количество саккад по всем испытуемым в состоянии спокойного бодрствования составило за все время их регистрации 21,2±3, а среднее количество саккад/сек составило 0,12. Среднее количество саккад, произведенное испытуемыми при выполнении остальных двух тестов (142,4±27,9 и 195,3±36,7) и саккад/сек (соответственно 0,63±0,09 и 0,70±0,11) достоверно отличается от таковых при спокойном бодрствовании ($p<0,05$), т.е. по мере усложнения прогностической задачи среднее количество саккад, а также саккад/сек от теста 1 к тесту 3 достоверно увеличивается. Результаты, полученные при воспроизведении последовательностей элементов после решения всех тестов, показывают аналогичную картину с той лишь разницей, что здесь среднее число саккад и саккад/сек меньше, чем таковые при решении прогностической задачи. В обоих случаях также по мере усложнения тестов происходит достоверное увеличение общего количества ошибок при прогнозировании и воспроизведении – 1,7±0,3, 4,0±1,1 и 7,8±1,4 соответственно в тестах 1, 2. Используемая нами методика «Прогнозис 2.5» позволяет определять когнитивные нарушения уже на ранних стадиях БП, которые не всегда обнаруживаются другими методами. Однако если увеличение числа ошибок при усложнении тестов является естественным и ожидаемым фактом, то увеличение числа саккад не является таковым. Скорее всего, эти два факта не связаны друг с другом причинно-следственными связями.

МУЛЬТИГЕННЫЕ МОНОЦИСТРОННЫЕ КОНСТРУКЦИИ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ПРОЦЕССОВ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д.З. Гатина, М.Н. Журавлева, Е.Е. Гаранина, И.И. Салафутдинов, А.А. Ризванов
Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Генная терапия с использованием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) показала хорошие результаты на первых этапах доклинических и клинических исследованиях при терапии широкого спектра сосудистых заболеваний. Однако функциональный ангиогенез – это совместная скоординированная работа множества факторов, поэтому комбинация VEGF с генами других проангиогенных факторов, *a priori* может рассматриваться как более эффективная стратегия, чем моногенная терапия с использованием единичного индуктора. В данной работе нами были созданы и протестированы моноцистронные мультигенные плазмидные конструкции. Содержащие саморасщепляющиеся 2A-пептидные последовательности пикорновирусов, обеспечивающие ко-экспрессию генов VEGF и/или основного фактора роста фибробластов (FGF-2) и флуоресцентного белка DsRed. Экспрессия проангиогенных факторов мультигенными конструкциями была продемонстрирована на клетках линии HEK293T. Верификация биологического эффекта секретируемых факторов, синтезируемых модифицированными клетками, была осуществлена на *in vitro* модели формирования эндотелиальными клетками капилляроподобных структур. Для анализа ангиогенного потенциала плазмидных конструкций in vivo, генетически-модифицированные клетки HEK293T в составе матригеля были имплантированы иммунодефицитным мышам линии BALB/c Nude. С помощью иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов было показано, что трансплантированные модифицированные клетки экспрессируют рекомбинантные проангиогенные факторы в составе внеклеточного матрикса. Так же, по сравнению с нетрансфицированными клетками, генетически модифицированные клетки приводили к усиленному ангиогенезу в имплантатах матригеля, что проявлялось, как накоплением гемоглобина, так и увеличением плотности капиллярных структур. Кроме того, наблюдался взаимный синергетический эффект между VEGF и FGF2. Полученные нами результаты, свидетельствуют в пользу того, что созданные генетические системы могут быть использованы в дальнейших исследованиях по доставке целевых генов и индукции терапевтического ангиогенеза. В дальнейшем, для более глубокого понимания функционирования генно-терапевтических систем, при индукции ангиогенеза, нами предполагается проведение исследований с привлечением постгеномных методов анализа на моделях ишемии конечностей

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ КАДГЕРИНА В НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ НЕЙРОТРАНСПЛАНТАТОВ ЭМБРИОНАЛЬНОГО НЕОКОРТЕКСА КРЫСЫ

Е.С. Петрова, Е.А. Колос
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Аллотрансплантация фрагментов эмбрионального мозга – удобная модель для изучения изменений цитогенеза пересаженных клеток в условиях несвойственной для них биологической ниши. В настоящее время исследование нейрогенеза осуществляется путем применения современных иммуногистохимических методов. Задачей работы явилось изучение распределения клеточных контактов в стенке переднего мозгового пузыря крысы в ранние сроки после аллотрансплантации в нерв взрослых животных. Работа выполнена на крысах Вистар (n=30). У эмбрионов крыс 13 сут развития выделяли фрагменты дорсолатеральной стенки переднего мозгового пузыря (ПМП) и трансплантировали субпериневрально в один из стволов передавленного зажимом седалищного нерва взрослой крысы. Через 3, 12, 24 час выделяли фрагменты нервов с трансплантатами и фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида с последующей заливкой материала в парафин. Для выявления белка клеточной адгезии кадгерина применяли кроличьи поликлональные антитела (SpringBio, США). Для исследования пролиферации клеток трансплантатов крысам-реципиентам за 1 час до фиксации внутрибрюшинно вводили 5-бром-2'-дезоксиуридин в дозе 50 мг/кг.

Идентификацию ДНК-синтезирующих клеток осуществляли с помощью моноклональных мышиных антител к BrdU(клон Bu20a , Dako, Дания). Для изучения митотически делящихся клеток использовали кроличьи поликлональные антитела к фосфорилированному гистону H3 (ab5176, Abcam, Великобритания). Установлено, что через 3 час полярность клеток пересаженного фрагмента стенки ПМП нарушается. Адгезивные контакты между ними либо исчезают, либо располагаются беспорядочно. В трансплантатах изменяется свойственное стенке ПМП распределение ДНК-синтезирующих и митотически делящихся клеток, что свидетельствует о нарушении интеркинетической миграции ядер, наблюдается задержка митотического деления клеток. Это приводит к изменению распределения адгезивных клеточных контактов и полярности клеток стенки ПМП. Впервые, используя модель нейротрансплантации, выявлено, что нарушение клеточного цикла нейроэпителиальных клеток коррелирует с нарушением распределения адгезивных клеточных контактов, а также интеркинетической миграцией ядер. Полученные данные могут быть использованы в исследованиях, касающихся патогенеза пренатальных повреждений развивающегося мозга.

О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РОЛИ NADPH-ОКСИДАЗ В РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ПУПОЧНОЙ ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА

Е.Ю. Рыбакова[1], А.А. Цитрина[1], П.П. Авдонин[1], С.К. Труфанов[1], Г.Ю. Миронова[1], Н.В. Гончаров[2], П.В. Авдонин[1]
[1]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия; [2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

В последние годы накопились данные, указывающие, что перекись водорода и другие активные формы кислорода (АФК) выступают не только в роли патогенных факторов, но и физиологических регуляторов, опосредующих и модулирующих действие гормонов и нейротрансмиттеров на клетки. Предполагается, что эти эффекты опосредованы изменениями активности НАДФН-оксидаз (NOX). НАДФН-оксидазы катализируют образование супероксиданиона, дисмутирующего в перекись водорода. Исключением является изоформа NOX4, непосредственно генерирующая H2O2. Целью работы было оценить возможное участие НАДФН-оксидаз в действии агонистов на эндотелиальные клетки пупочной вены человека (ЭК) и исследовать как перекись водорода влияет на рецепторзависимый обмен ионов кальция и на физиологические процессы, связанные с повышением в ЭК цитоплазматического уровня Ca^{2+}. В качестве инструмента исследований был использован селективный ингибитор НАДФН-оксидаз VAS2870 (3-benzyl-7-(2-benzoxazolyl)thio-1,2,3-triazolo[4,5-d]pyrimidine). VAS2870 подавляет подъем $[Ca^{2+}]i$ в ЭК в ответ на добавление 1 и 100 мкМ гистамина с IC50 3,64 и 3,22 мкМ, что указывает на неконкурентный характер ингибирования. В этих же концентрациях VAS2870 ингибирует образование АФК, регистрируемое с флуоресцентным зондом дигидроэтидиумом. Гистамин стимулирует секрецию ЭК фактора Виллебранда (фВБ), и этот эффект также блокируется ингибитором НАДФН-оксидаз. Базальная секреция фВБ не изменяется. VAS2870 не оказывает влияния на степень релаксации под действием гистамина аорты крысы, предсокращенной норадреналином, что говорит об избирательном воздействии ингибитора НАДФН-оксидаз на физиологические эффекты гистамина. VAS2870 не влияет на подъем $[Ca^{2+}]i$, вызываемый агонистом активируемых протеазами рецепторов первого типа пептидом SFLLRN, и оказывает двойственное влияние на эффект агониста 5HT2B-рецепторов BW723C86, увеличивая прирост $[Ca^{2+}]i$ в быстрой фазе ответа ЭК и снижая его подъём во второй продолжительной фазе. Добавление экзогенной перекиси водорода потенцирует кальциевый сигнал в ЭК в ответ на активацию рецепторов серотонина 5HT2B-типа. Полученные результаты свидетельствуют об участии НАДФН-оксидаз в рецепторной сигнализации в ЭК. *Работа проводилась с использованием оборудования ЦКП ИБР РАН при поддержке РНФ (грант №18-15-00417).*

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ СДВИГОВОЙ ДЕФОРМАЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.С. Глушков[1], Е.С. Максимовская[1], Ю.А. Иванова, Е.Г. Глушкова[2]
[1]Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ; [2]Тюменский индустриальный университет», Тюмень Россия

Установление связей между снижением проницаемости мембран эритроцитов для АТФ и неспецифическими модификациями биополимеров мембран эритроцитов при сахарном диабете 2 типа. Объектом исследования являлась кровь больных сахарным диабетом 2 типа. Обследовано 42 пациента, страдающих сахарным диабетом типа 2. По степени компенсации они были разделены на две группы: в I группу вошли 24 человека: длительность заболевания в среднем составляла 5 лет, средний возраст пациентов – 52 года. Уровень гликозилированного гемоглобина свидетельствовал о компенсации сахарного диабета (6,4%). Во II группу вошли 18 человек, длительность заболевания у которых в среднем составляла 8 лет, средний возраст пациентов 58 лет, содержание гликозилированного гемоглобина свидетельствовало о декомпенсации сахарного диабета (8,4%). Все пациенты II группы имели осложнения сахарного диабета в виде ангиопатий. В группу сравнения включены практически здоровые лица в возрасте 30–40 лет без признаков нарушений углеводного обмена. В микрофлюидном устройстве моделировались физиологические условия тока крови с хемилюминисцентной регистрацией содержания АТФ в плазме. Деформируемость эритроцитов оценивали эктацитометрически. Моделирование окислительного стресса осуществляли при помощи инкубирования взвеси эритроцитов в плазме с гидропероксидом третбутила (конечная концентрация 3×10^{-4}М/л) в течение 15 минут при 37°С. Контроль уровня свободно-радикального окисления осуществляли определением в эритроцитах МДА, ДК и ТК. В ходе эксперимента наблюдали снижение проницаемости мембран эритроцитов для АТФ при их сдвиговой деформации у больных сахарным диабетом 2 типа. При этом, не выявлены достоверные отличия между степенью гликозилирования белков в эритроците и проницаемостью мембран для АТФ и их деформируемостью. Однако установлено, что уровень свободно-радикального окисления мембран эритроцитов в большей степени влияет на уровень механосенсорного ответа клеток. Предположительно изменение проницаемости мембран эритроцитов для АТФ при их сдвиговой деформации у больных сахарным диабетом 2 типа происходит за счет неспецифической окислительной модификации мембран клеток, и в меньшей степени от гликозилирования белков в мембранах.

ЗАВИСИМОСТЬ НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА НА ХРОНИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА ОТ ОТДЕЛА МОЗГА ВЗРОСЛЫХ КРЫС

А.В. Баннова[1], Г.Т. Шишкина[1], К.А. Айриянц[1,2], Н.П. Комышева[1], Н.Н. Дыгало[1,2]
[1]ФИЦ институт цитологии и генетики СО РАН; [2]Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Ключевая роль в инициации нейровоспаления принадлежит резидентным макрофагам нервной ткани – микроглии. Воздействие на микроглию рассматривают в настоящее время в качестве возможного способа лечения некоторых психиатрических расстройств, что обусловливает разработку моделей для исследования такой возможности. Для активации микроглии широко используют липополисахариды (LPS), однако анализ влияния эндотоксина на активность микроглиальных клеток сосредоточен в основном на его острых эффектах, в то время как развитие связанных с нейровоспалением психопатологий может основываться на длительных процессах. С целью сравнительного анализа активации клеток микроглии и уровней про-воспалительных цитокинов в разных отделах мозга (средний мозг, ствол, гиппокамп, префронтальная кора, гиппокамп, миндалина и гипоталамус) после хронического введения LPS, эндотоксин в дозе 0.5 мг/кг/мл вводили внутрибрюшинно взрослым самцам крыс через день в течение двух недель. Последующее определение уровней селективного маркера микроглии – белка Iba-1 (вестерн-блот) и мРНК про-воспалительных цитокинов (ПЦР в реальном времени) выявило зависимый от отдела мозга ответ этих параметров на LPS. Среди структур, в которых обнаружена достоверная активация микроглиии, наибольшее – полуторакратное, увеличение уровня Iba-1 наблюдалось в среднем мозге. Сходная с Iba-1 зависимость повышения уровня от отдела мозга (наибольшая – в среднем мозге) обнаружена для мРНК интерлейкина-1бета и интерлейкина-6. Таким образом, хотя микроглиальные клетки широко представлены в мозге, обнаруженные в работе различия в ответах на LPS в разных структурах могут свидетельствовать о зависимой от отдела мозга функциональной специфичности этих клеток, а также о неодинаковой роли этих отделов мозга в ответе на нейровоспаление.

Работа поддержана грантами РФФИ (18-015-00082) и Президиума РАН (0324-2018-0043).

ВОВЛЕЧЕНИЕ КАЛЬПАИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИЮ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В НОРМЕ И ПРИ РАЗВИТИИ НЕЙРОПАТОЛОГИИ

М.Н. Карпенко, Н.С. Пестерева, И.С. Ивлева, В.А. Майстренко
[1]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

М-Кальпаин – внутриклеточная Ca^{2+}-зависимая нейтральная цистеиновая протеаза. Субстратами кальпаина являются рецепторы, киназы, фосфатазы, белки цитоскелета, синаптосомальные белки, поэтому неконтролируемая активация кальпаина, наблюдаемая при некоторых формах патологии ЦНС, приводит к нарушению регуляции многих физиологических функций и даже вызывает гибель нервной клетки. Наиболее уязвимой к различного рода воздействиям является дофаминергическая система мозга, в связи с этим цель данного исследования состояла в выявлении роли m-кальпаина в регуляции дофаминергической передачи. Работа выполнена на самцах крыс Wistar (n=90) и на модели синаптосом. Животным внутрибрюшинно вводили ЛПС в дозе 1 мг/кг веса животного, что приводило к дегенерации дофаминегрических нейронов. Через месяц после инъекции у животных извлекали стриатум и определяли концентрацию дофамина, анализировали активность кальпаинов и их содержание на уровне мРНК и белка. На модели синаптосом исследовалась способность кальпаинов модулировать высвобождение дофамина, а также возможность секреции кальпаина синаптосомами. Оказалось, что у животных, которым вводили ЛПС, активность кальпаинов и их содержание в клетках стриатума было повышено. Кроме этого, у них был снижен уровень дофамина (в 2,4 раза по сравнению с контрольной группой) и в 3 раза увеличено содержание основного метаболита дофамина гомованилиновой кислоты. Добавление в среду для инкубации синаптосом 1 мМ гидрохлорида дофамина вызывало повышение активности кальпаина. В образцах синаптосом с добавлением синтетических ингибиторов кальпаина уровень внесинаптосомального дофамина был повышен по сравнению с контролем. Кроме этого, нами выявлена доза-зависимая (от содержания ионов кальция в среде) способность m-кальпаина высвобождаться синаптосомами, причем внесинаптосомальный кальпаин сохраняет свою протеолитическую активность и приобретает способность расщеплять транспортер дофамина DAT, лишая его активности. Аппликация 10 мкМ нейротоксина MPTP или хлорида марганца (нейротоксическое соединение) к синаптосомам усиливает высвобождение кальпаина, а добавление к синаптосомам 1 мМ дофамина никак не сказывается на способности кальпаина высвобождаться во внеклеточную среду.

БЕЛОК P53 ОПОСРЕДУЕТ ВЫЗВАННУЮ АКСОТОМИЕЙ СМЕРТЬ НЕЙРОНОВ И ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК РАКА

С.В. Родькин, А.М. Хайтин, М.А. Питинова, С.А. Шарифулина, В.А. Дзреян, В.В. Гузенко, А.Б. Узденский
Лаборатория молекулярной нейробиологии, Академия биологии и биотехнологии, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Нейротравма – важный фактор инвалидности и смерти людей. Мы изучили роль белка p53 в смерти нейронов и глиальных клеток рака после аксотомии. p53 – мастер-регулятор многих клеточных функций, включая экспрессию генов, реакции на стресс, репарацию ДНК, апоптоз и др. Методы исследования – иммунофлуоресцентная микроскопия, ингибиторный анализ, иммуноблоттинг. Экспериментальные модели – изолированный рецептор растяжения рака (РРР), состоящий из одиночного механорецепторного нейрона (МРН), окруженного глиальными клетками (ГК), и двусторонне аксотомированные ганглии брюшной цепочки рака. Иммуноблоттинг показал увеличение экспрессии p53 в ганглиях рака через 4 часа после двусторонней аксотомии. На клеточном уровне в интактных РРР, сохраняющих связь МРН с ганглием брюшной цепочки, p53 локализовался в ядрышках нейронов и узком кольце цитоплазмы (2–3 мкм) вокруг ядра. Интенсивность флуоресценции антитела к p53 (анти-p53) в ядре была существенно ниже, а в перикарионе за пределами цитоплазматического кольца p53 практически не выявлялся. Флуоресценция ядер ГК была низкой, а их цитоплазма не выявлялась. Через 4-8 часов после аксотомии в ядрах большинства нейронов пропадала флуоресценция ядрышка, но p53 выявлялся не только в кольце, но и в остальной части цитоплазмы перикариона, что говорит о перераспределении p53 в цитоплазму. При этом средний уровень флуоресценции ядер нейронов и

глиальных клеток возрастал. Активаторы p53 WR-1065, нутлин-3 и теновин-1повышали уровень апоптоза глиальных клеток, а ингибитор пифитрин-α, влияющий на транскрипционную активность p53 – понижал. Следовательно, p53 за счет регуляции транскрипции ряда генов участвует в апоптозе глии. Другой ингибитор – прифитрин-μ, подавляющий влияние p53 на митохондрии, наоборот усиливал апоптоз ГК, в которых. митохондриальные эффекты p53 играли противоапоптотическую роль. Активация p53 теновином-1 усиливала вызванный аксотомией некроз МРН и ГК, а прифитрин-μ снижал некроз глии, т.е. митохондриальное действие p53 было ответственно за некротическую смерть нейронов и глии.

Работа поддержана грантами Минобрнауки РФ № 6.4951.2017/6.7 и 6.6324.2017/8.9).

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И УЧАСТИЕ ИОНОВ Ca^{2+} В НЕКРОЗЕ И АПОПТОЗЕ НЕЙРОНОВ И ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РЕЦЕПТОРЕ РАСТЯЖЕНИЯ РАКА ПОСЛЕ АКСОТОМИИ

А.М. Хайтин, М.В. Рудковский, А.Г. Федоренко, А.Б. Узденский
Лаборатория молекулярной нейробиологии, Академия биологии и биотехнологии, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Перерезка аксона, аксотомия, вызывает дегенерацию нейронов и гибель окружающих глиальных клеток (ГК). Для изучения ультраструктурных изменений и молекулярных механизмов гибели клеток в результате аксотомии мы использовали простой нейроглиальный препарат – изолированный рецептор растяжения рака (РРР), состоящий из одиночного механорецепторного нейрона (МРН), окруженного 10–30 глиальными слоями, чередующимися со слоями коллагена. РРР выделялись по новой методике, не нарушающей связь МРН с ганглием. После контрольной регистрации импульсации аксон МРН перерезали в 6–10 мм от сомы. На ультраструктурном уровне перерезанный конец аксона запечатывался глией и коллагеном так, что входной поток ионов не был значительным. Аксотомированный МРН генерировал импульсы в течение 6–10 часов после изоляции. Регулярность пучка микротрубочек в аксоне сохранялась до 200–300 мкм от места перерезки, но митохондрии аксона были сжатыми, с темным матриксом и локальным отеком. Ближе, на расстоянии 30–50 мкм микротрубочки полностью исчезали, митохондрии набухали, их кристы разрушались, а матрикс частично утрачивался. Вблизи перерезанного конца аксона в глиальные и коллагеновые слои были деформированы и отечны. В ГК митохондрии и ЭР набухали и образовали многочисленные крупные пузырьки. Кристы митохондрий дробились на мелкие везикулы. Аксотомия вызвала гибель ГК не только вблизи места перерезки аксона, но и удаленных ГК (уГК), окружающих 2-мм проксимальный сегмент аксона на расстоянии 4–8 мм от разреза. Т.е. целостность аксона необходима для выживания глии. После изоляции РРР уровень Ca^{2+} в перикарионе МРН и в уГК, визуализируемый флуо-4, градуально возрастал. Некроз и апоптоз уГК визуализировали иодиом пропидия и Hoechst 33342. Тройной уровень Ca^{2+} в среде повышал индуцированный аксотомией апоптоз уГК. Применение иономицина подтвердило участие входа Ca^{2+} в апоптозе или некрозе уГК. Применение Cd^{2+} или рианодина показало, что приток Ca^{2+} через плазматическую мембрану или высвобождение из ЭР способствовали вызванному аксотомией некрозу уГК. Это предполагает участие Ca^{2+} в апоптозе и некрозе удаленных глиальных клеток, окружающих аксотомированный нейрон. *Поддержано грантами Минобрнауки РФ № 6.4951.2017/6.7 и 6.6324.2017/8.9).*

ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВОГО ПРОФИЛЯ В ДВУСТОРОННЕ АКСОТОМИРОВАННЫХ ГАНГЛИЯХ РЕЧНОГО РАКА

А.Б. Узденский, С.В. Демьяненко, В.А. Дзреян
Лаборатория молекулярной нейробиологии, Академия биологии и биотехнологии, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Нейротравмы приводят к инвалидности и смерти людей, но пока нет нейропротекторов для защиты нейронов. Мы предлагаем новую экспериментальную модель – двухсторонне аксотомированные ганглии вентральной нервной цепочки (VNC) рака. Перерезка коннектив, соединяющих ганглии VNC, дает 6 ганглиев, аксотомированных с двух сторон. Протеомный анализ с помощью микрочипов “Panorama Antibody Microarray – Cell Signaling” (Sigma-Aldrich) показал, что после 4-часовой инкубации аксотомированных ганглиев в физрастворе повышалась экспрессия проапоптотических сигнальных белков и факторов транскрипции (c-Myc, p38, E2F1, p53, GADD153, p75, NMDAR2a), белков апоптоза (Bcl-10, каспаз 3, 6 и 7, SMAC/DIABLO, AIF). Одновременно экспрессировались антиапоптотические белки (p21WAF-1, MDM2, Bcl-x, Mcl-1, MKP1, MAKAPK2, ERK5, APP, кальмодулин, рецептор эстрогена). Также экспрессировались некоторые белки, связанные с актиновым цитоскелетом (α-катенин, катенин p120CTN, cofilin, p35, миозин Vα), но экспрессия других (эзрина, дистрофина, тропомиозина, спектрина (α+β) и фосфорилированного Pyk2) снижалась. Уровни разных цитокератинов и βIV-тубулина, компонентов промежуточных филаментов и микротрубочкового цитоскелета, также снижались, вероятно, в результате повреждения клеток. Снижение экспрессии белков клатриновых пузырьков (AP2α и AP2γ, адаптин (β1+β2) и синтаксин) указывает на нарушение везикулярного транспорта и синаптических процессов. Уровни L-дофа-декарбоксилазы, тирозина и триптофан-гидроксилазы, которые обеспечивают синтез серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина, уменьшались. Сверхэкспрессия гистондеацетилаз HDAC1, HDAC2 и HDAC4 способствовала подавлению транскрипции и белкового синтеза. Иммуноблоттинг показал, что экспрессия убиквитингидролазы UCH-L1 и белка p53 в ганглиях VNC рака повышалась через 4 часа после двусторонней аксотомии. Таким образом, судьба клеток в аксотомированных ганглиях рака определяется балансом процессов, направленных на их гибель или восстановление. Полученные данные дают целостный, хотя и неполный взгляд на реакцию нервной ткани на аксотомию. Некоторые из этих белков могут быть потенциальными маркерами повреждения нерва и мишенями для нейропротекторной терапии. *Поддержано грантами Минобрнауки РФ №6.6324.2017/8,9 и 6.4851.2017/6,7.*

ЭКСПРЕССИЯ СИГНАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В СПИННОМОЗГОВЫХ ГАНГЛИЯХ КРЫСЫ ПОСЛЕ ПЕРЕРЕЗКИ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

В.А. Дзреян, В.В. Гузенко, В.В. Никул, Е.В. Бережная, М.А. Негинская, А.Б. Узденский
Лаборатория молекулярной нейробиологии, Академия биологии и биотехнологии, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Нейротравмы приводят к инвалидности и смерти людей, особенно мужчин молодого и среднего возраста. Но нейропротекторы, способные защищать нейроны, пока не найдены. Для исследования молекулярных механизмов нейродегенерации и нейропротекции, инициируемых аксотомией, мы изучили изменения экспрессии ряда белков, принадлежащих к разным биохимическим подсистемам, в ганглиях дорсальных корешков (DRG) крыс после перерезки седалищного нерва. Объем DRG и количество нейронов в нем не изменялись через 1 и 7 дней после перерезки седалищного нерва. Апоптоз отдельных нейронов DRG наблюдался только через 7 дней после аксотомии. Глиальные клетки были более уязвимы. Через 24 ч после перерезки седалищного нерва уровень апоптоза глиальных клеток был втрое выше, чем в контрольных контралатеральных ганглиях, а через 7 дней – в 6 раз. Для иммуноблоттинга объединяли DGR 4-го и 5-го поясничных нервов от 3 крыс для каждого момента времени (1, 4 и 24 часа после аксотомии). Иммуноблоттинг показал повышенную экспрессию в DRG убиквитин-гидролазы UCH-L1, каспазы 3 и белка p53 через 24 ч после аксотомии по сравнению с уровнями через 1–4 часа после перерезки седалищного нерва. Но их уровни не отличались от таковых в контрольных контралатеральных ганглиях. Эти неспецифические изменения, возможно, были связаны с системным ответом нервной системы крысы на локальное повреждение нерва. Изменения уровней фактора транскрипции E2F1 и гистондеацетилазы HDAC1 были более специфичными. Экспрессия E2F1 значительно увеличилась по сравнению с контролем через 4 ч после перерезки седалищного нерва. Уровень HDAC1 изменялся более выражено: на 200% через 1 час после аксотомии и на 40% через 4 часа. Такие ранние изменения указывали на пусковую и регулирующую роль E2F1 и HDAC1 в реакциях DRG на перерезку седалищного нерва. Эти белки могут служить потенциальными маркерами нейротравмы и/или мишенями для терапевтического вмешательства. *Работа поддержана грантами Минобрнауки РФ, № 6.6324.2017/8.9 и 6.4951.2017/6.7.*

ТОРМОЖЕНИЕ ТРАНСПОРТА И ДЕГРАДАЦИИ ЭНДОКАННАБИНОИДОВ В МОЗГЕ ВЫЗЫВАЕТ ОСЛАБЛЕНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СТАТУСА И ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА НА КАИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

В.Ф. Кичигина, Л.В. Шубина
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Московская область, Россия

Височная эпилепсия (ВЭ) является тяжелым заболеванием, в большинстве случаев устойчивым к медикаментозному лечению. Каннабиноиды обладают противосудорожными свойствами, что показано ранее. В данной работе изучалось влияние ингибирования эндоканнабиноидного метаболизма на развитие эпилептического статуса (ЭС), индуцированного каиновой кислотой, и на эпилептогенез у морских свинок. Для этой цели были применены ингибиторы транспорта эндоканнабиноидов AM404 и их ферментативного расщепления URB597. Был также протестирован антагонист каннабиноидных CB1 рецепторов AM251. Анализировали поведение животных, а также локальные полевые потенциалы (ЛПП) в четырех структурах мозга (гиппокамп, медиальный септум, энторинальная кора и миндалина), после внутримозгового введения AM404 (120 нмоль), URB597 (4,8 нмоль) или AM251 (20 нмоль), отдельно или вместе с 0,4 мкг каиновой кислоты. AM404, URB597 или AM251, введенные изолированно, не изменяли заметно ЛПП всех четырех исследованных структур по сравнению с таковыми у здоровых животных, получавших инъекции физиологического раствора вместо каиновой кислоты. Обнаружено, что AM404 и URB597 значительно облегчали ЭС, без изменения амплитуды ЛПП. AM251 не оказывал отчетливого влияния на ЭС в нашей экспериментальной парадигме. Хотя введение AM404 или URB597 уменьшало острые поведенческие судороги при ЭС, в ЛПП регистрировалась судорожная активность, что указывает на возможность развития ВЭ. В течение трех месяцев после инъекции КА, когда прогрессировал эпилептогенез, наблюдались изменения ЛПП, в том числе увеличение мощности активности во всех частотных диапазонах в гиппокампе и, напротив, прогрессирующее снижение активности в септуме. У животных, получавших КА и КА/AM251, нарушения ЛПП происходили на фоне гибели нейронов в гиппокампе и спрутирования мшистых волокон в зубчатой извилине. Введение AM404 или URB597 вместе с каиновой кислотой предотвращали гибель нейронов и синаптическую перестройку в гиппокампе под действием этого нейротоксина, и смягчали изменения в электрической активности во всех регистрируемых структурах. Наши результаты демонстрируют защитный потенциал эндоканнабиноидной системы мозга при эксайтотоксических воздействиях и способствуют развитию нового подхода в терапии ВЭ.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-015-00157.

УСЛОВИЯ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ И РОЛЬ МИОГЕННЫХ СИГНАЛИЗАТОРОВ (BDNF И АТФ) В РЕТРОГРАДНОМ КОНТРОЛЕ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ

О.П. Балезина
МГУ им. М.В. Ломоносова, кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

На диафрагмальной мышце мыши исследованы параметры спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) и вызванных потенциалов концевой пластинки (ПКП) в ритмически активных синапсах. Обнаружен ранее неизвестный способ стимуляции выброса миогенного нейротрофического фактора мозга (BDNF) из мышечных волокон в ответ на активацию мышечных рецепторов к тромбину (т.н. PAR1). Под действием тромбина (1нМ) или пептида агониста PAR1(1мкМ) наблюдали увеличение амплитуды МПКП на 25-30%, обусловленное ретроградным действием миогенного BDNF. Миогенный BDNF, активируя пресинаптические рецепторы TrkB-типа нервных терминалей, приводит к запуску внутриклеточных каскадов (с участием ферментов Erk1/2 и ПКА, но не ФЛС). Это сопровождается увеличением накачки АХ в везикулы и ростом размеров квантов АХ. Воздействие экзогенным BDNF (1нМ) также увеличивало размеры квантов АХ и долговременно потенцировало передачу в ритмически активных синапсах. Исследованы последствия активации пре- и/или постсинаптических

пуринорецепторов (P2Y13- и P2Y1-типа соответственно) с участием эндогенно высвобождаемой АТФ. Впервые показано, что пуринергическая регуляция передачи в моторных синапсах осуществляется с участием миогенной АТФ, высвобождаемой из мышечных волокон посредством белковых каналов-паннексинов. Блокада паннексинов (с помощью пробеницида), а также выключение гена паннексина1 (у мышей нокаутов panx1-/-), прекращает активацию как пуриновых, так аденозиновых рецепторов эндогенными пуринами и их участие в регуляции передачи в синапсах. Впервые показано, что, несмотря на выключение ретроградного регуляторного действия миогенных АТФ/аденозина и выпадения при этом активности пре- и постсинаптических пуринорецепторов, все параметры и характер ритмической активности моторных синапсов сохраняются на неизменном (контрольном) уровне, демонстрируя высокий уровень гомеостаза регуляторных контуров. *Работа поддержана грантом РФФИ N 19-04-00616А*

УЧАСТИЕ ЯДЕР ШВА В СИСТЕМЕ ФАЦИАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У БЕЛОЙ МЫШИ

Е.А. Мокрушина, И.В. Проничев
Удмуртский государственный университет, Ижевск, Россия

Морфологические исследования показали, что ядра шва (ЯШ) – промежуточные структуры в центральных системах фациального контроля у белой мыши. Они получают проекции от высших центров текто- и кортикофациальной систем – верхнего двухолмия (ВД) и моторной коры (МК) и имеют связи с ядром лицевого нерва, но электрофизиологических подтверждений нет. С помощью методов микростимуляции (МС) и распространяющейся депрессии (РД) мы изучали роль ЯШ в фациальном контроле у белой мыши. Опыты проводили на 101 взрослой белой мыши обоего пола весом 20–35г. Для наркоза использовали золетил 100 внутрибрюшинно (70 мг/кг), для местной анестезии – 0,5% новокаин. МС ЯШ осуществляли микроэлектродами (МЭ) с 1,5М цитратом натрия, с диаметром кончика 5–10 мкм, сопротивлением 1 МОм. Для МС применяли 7 импульсов в пачке длительностью 0,4 мсек., частотой 300 импульсов в сек., интенсивностью тока до 15 мкА. Регистрацию ДО мышц проводили фотодиодом. Латентные периоды (ЛП) ДО снимали с электротаймера. С помощью РД билатерально отключали: в I серии экспериментов – МК, во II – ВД, в III – одновременно ВД и МК, с последующей МС ЯШ. До и после отключения ВД и/или МК МС ЯШ вызывала ДО мышц. При МС большого ЯШ выявлена миотопическая организация двигательных представительств (ДП) вибрисс, чего не было после отключения ВД и/или МК. МС ростральных зон большого и бледного ЯШ ДО мышц не вызывала, как и после отключения МК. После отключения ВД и совместного отключения ВД с МК МС этих ЯШ вызывала ДО лицевых мышц. После совместного отключения ВД и МК при МС дорсального и бледного ЯШ не наблюдались ДО ушных раковин, нижней челюсти и конечностей, а при МС скрытого ЯШ – до век и нижней челюсти. Изменялись ЛП ДО мышц: до отключения ВД и МК при МС большого ЯШ доминировали короткие и средние (7,0±0,2 мс; 13,2±0,2 мс), дорсального и бледного ЯШ – короткие (7,1±0,2 мс), скрытого ЯШ – средние (12,4±0,3 мс). После отключения МК при МС большого, дорсального и бледного ЯШ доминировали короткие ЛП (7,8±0,2 мс), скрытого ЯШ – длинные (25,0±0,2 мс). После отключения ВД при МС большого и бледного ЯШ преобладали средние и длинные ЛП (17,5±0,1 мс; 25,0±0,2 мс), дорсального и скрытого ЯШ – средние (17,5±0,3 мс). Характер ДО лицевых мышц и их ЛП на МС ЯШ до и после отключения ВД и МК указывают на участие ЯШ в фациальном контроле.

ИЗМЕНЕНИЕ КОРКОВЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЦИКЛОГЕКСИМИДА И НИТРОАРГИНИНА У МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB

Н.А. Худякова
Удмуртский государственный университет, Ижевск, Россия

Расположение корковых двигательных представительств имеет сложную пространственную организацию и достаточно изменчиво. Причиной пластичности двигательных представительств (ДП) может служить изменение количества связей между нейронами. Целью работы было выяснение сохранности работы ДП при блокировке синтеза белка и его деградации путем введения циклогексимида (ЦГ) и нитроаргинина (НА). При помощи методики внутрикорковой микростимуляции исследовали возбудимость моторного неокортекса у мышей линии BALB до и после внутрикорковой инъекции растворов ЦГ и НА (Sigma). После инъекции ЦГ значения пороговых токов достоверно возрастали, причем это уменьшение возбудимости клеток в большей мере затрагивало ДП мышц передних конечностей. После инъекции НА значения пороговых токов остались прежними. При предварительном введении НА и последующем введении ЦГ, область расположения двигательных представительств остается практически неизмененной. Функциональная организация моторной коры зависит от молекулярных процессов синтеза белка. ЦГ имеет влияние на биосинтез белка и изменяет ДП в сторону уменьшения. Возможно, под действием блокатора синтеза белка происходит угнетение нейронной активности, контакты между клетками угнетаются и разрушаются в конечном счете. При этом сами клетки остаются в сохранном состоянии, и лишь через некоторое время происходит регрессия синапсов, изменяющая деятельность корковых двигательных представительств. Происходит выстраивание новых связей между клетками, происходит формирование новой нервной сети: восстанавливается биосинтез белка и запускается механизм работы ДП заново. При предварительном введении НА и последующем введении ЦГ, область расположения двигательных представительств остается практически неизмененной. Действие однократной внутрикорковой инъекции ЦГ сопровождается у мышей достоверным повышением пороговых токов ($p<0,05$) всех двигательных ответов, причем уменьшение возбудимости в большей мере затрагивало ДП мышц передних конечностей. При ВКМС после введения нитроаргинина и последующем введением циклогексимид для большинства ДП достоверного повышения только пороговых токов не наблюдалось.

N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ (NMDAR) И НАТРИЙ-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕННИК (NCX) КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ПРОТИВОБОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ АМИТРИПТИЛИНА И ДЕЗИПРАМИНА

Н.Н. Шестакова[1], Д.А. Белинская[1], С.И. Бойков[1], Д.А. Сибаров[1], С.М. Антонов[1], Н.П. Ванчакова[2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Психическое состояние пациентов с синдромом нейропатической боли часто осложняется депрессией, такие пациенты нуждаются в корректирующей психотропной терапии. Некоторые антидепрессанты обладают противоболевой эффективностью, обусловленной взаимодействием с вторичными молекулярными мишенями в ЦНС. Одной из мишеней, являются NMDAR. Ранее мы показали, что ингибирование рецептора антидепрессантами по потенциал- и магний-зависимому механизму приводит к облегчению боли [1], а NCX отвечает за кальций-зависимую десенсибилизацию NMDAR [2]. Цель представленного исследования – изучить механизм анальгетического действия антидепрессантов и функциональные связи NCX и NMDAR как мишеней в управлении нейропатической болью. Нами были использованы электрофизиологические (пэтч-кламп регистрация трансмембранных токов NMDAR в конфигурации «целая клетка») и модельные (QSAR, докинг, молекулярная динамика) методы. Показано, что амитриптилин и дезипрамин в высоких концентрациях (100 мкМ) вызывают потенциал-зависимое ингибирование токов NMDAR, мало зависящее от концентрации внеклеточного кальция в перфузионном растворе, т.е. они действуют как классические блокаторы каналов. При низких концентрациях, близких к терапевтическим, (<10 мкМ) препараты ингибируют токи NMDAR по кальций-зависимому пути, не блокируя канал рецептора, но влияя на NCX, что значительно усиливает кальций-зависимую десенсибилизацию NMDAR. Методами молекулярного моделирования определены сайты связывания молекул антидепрессантов с NMDA и NCX, рассчитаны энергии взаимодействий: молекула антидепрессанта связывается внутри канала NMDAR вблизи места сорбции ионов Mg; сайт связывания NCX расположен снаружи и не пересекается с сайтами связывания ионов натрия и кальция; в обоих случаях сила связывания молекулы антидепрессанта определяется в основном электростатическими взаимодействиями. Молекула дезипрамина более прочно связывается с NMDAR и NCX, что коррелирует с его более высокой анальгетической эффективностью по сравнению с амитриптилином.

Работа поддержана РФФИ №18-015-00023, ГЗ № АААА-А18-118012290142-9.

1. Barygin, Nagaeva, Tikhonov, Belinskaya, Vanchakova, Shestakova // Brain Research. 2017. V. 1660. P. 58–66.
2. Sibarov, Abushik, Poguzhelskaya, Bolshakov, Antonov // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2015. V. 355. P. 484-495.

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИРАМИДАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ МЫШЕЙ-МОДЕЛЕЙ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

Г.А. Арзамасцев[1], Е.И. Герасимов[1], А.И. Ерофеев[1], О.Л. Власова[1], И.Б. Безпрозванный[1,2]
[1]Лаборатория молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия; [2]Отделение физиологии Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса, Даллас, Техас, США

Болезнь Хантингтона, является наследственным заболеванием, проявляющимся в нейродегенеративных нарушениях, приводящих к моторной и когнитивной дисфункции. Цель исследования заключалась в сравнении электрофизиологических свойств мембран пирамидальных нейронов области CA1 переживающих срезов гиппокампа мышей дикого типа (WT) и мышей-моделей болезни Хантингтона (YAC128) в симптоматическом возрасте 5 месяцев. Переживающие срезы гиппокампа были получены с помощью стандартной методики. Электрофизиологические исследования проводили методом локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая-клетка». Для сравнительного анализа были выбраны пассивные и активные электрофизиологические характеристики: мембранный потенциал покоя, входное сопротивление, константа времени, пороговый потенциал, амплитуда и полуширина потенциала действия (ПД), а также ток реобазы. Кроме того, были введены параметры, оценивающие частоту и количество генерируемых ПД, а также минимальный временной интервал между ними при воздействии на клетку импульсом тока прямоугольной формы. На основе полученных результатов было выявлено достоверное увеличение входного сопротивления, констант времени для нейронов мышей-моделей YAC128, а также статистическое различие в деполяризации мембранного потенциала покоя по сравнению с мышами дикого типа. Большинство активных свойств мембран нейронов не имели статистических различий в контрольной и экспериментальной группах, за исключением силы стимулирующего тока, требуемой для генерации потенциала действия (реобаза). Анализ серий ПД выявил достоверное увеличение частоты генерации ПД с увеличением деполяризации для обеих групп мышей. Выявлено статистически значимое различие в количестве генерируемых ПД во время деполяризации нейронов YAC128, по сравнению с WT. Кроме того, у нейронов мышей-моделей YAC128 временные интервалы между ПД были больше при меньшей частоте спайков, чем у дикого типа. Полученные результаты демонстрируют электрофизиологические изменения, происходящие на клеточном уровне в гиппокампальной области CA1 моделей болезни Хантингтона, которые предположительно могут приводить к изменениям функциональной активности данной области мозга. Для подтверждения этого в дальнейшем планируется провести серию поведенческих тестов.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА У КРЫС С НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ В БАЗАЛЬНОМ И СТИМУЛИРОВАННОМ СОСТОЯНИИ

Е.Л. Горбачёва, А.А. Куликов, Л.С. Никитина
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Эпилепсия представляет собой распространенное неврологическое расстройство, которое характеризуется склонностью к возникновению эпилептических припадков (Elger, 2002). Отмечено, что при эпилепсии происходит нарушение баланса возбуждающих и тормозящих нейромедиаторных механизмов (Bradford, Peterson, 1987). Эпилепсия сопровождается эндокрин-

ными расстройствами (Clynen et al., 2014). В связи с этим был проведен анализ функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС) у крыс КМ с наследственной предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии в базальном и стимулированном состоянии. Функциональную активность ГГАКС оценивали на основании следующих параметров: содержания кортиколиберина в нейронах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса и в наружной зоне срединного возвышения (НЗСВ), содержания ПОМК и АКТГ в аденогипофизе, а также на основании определения концентрации АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови. Было показано, что у крыс линии КМ, по сравнению с крысами линии Вистар содержание кортиколиберина в нейронах ПВЯ гипоталамуса и в НЗСВ было понижено. При этом в аденогипофизе у крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар было отмечено повышенное содержание ПОМК и АКТГ. Однако мы не выявили различий в концентрации АКТГ и кортикостерона в сыворотке крови у крыс линий Вистар и КМ. Полученные данные свидетельствуют о том, что для крыс линии КМ, генетически предрасположенных к судорожным припадкам, характерны нарушения во взаимодействии гипоталамуса и гипофиза, которые, по-видимому, способствуют поддержанию уровня гормонов аденогипофиза и надпочечников на уровне, характерном для крыс линии Вистар. В качестве острого стресса была использована модель иммобилизационного стресса. 30-минутный иммобилизационный стресс вызывал значительно более выраженное повышение уровня кортикостерона в сыворотке крови у крыс линии КМ, чем у крыс линии Вистар. Таким образом полученные данные указывают на повышенную стресс-реактивность надпочечников у крыс линии КМ по сравнению с крысами линии Вистар. Причем повышенное содержание АКТГ в аденогипофизе в базальном состоянии может являться одним из факторов, способствующих повышению чувствительности ГГАКС к стрессу у крыс линии КМ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-34-00882).

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОЙ ПИПЕРАЗИНА (51164) НА АКТИВНОСТЬ TRPC6 КАНАЛОВ, ЭКСПРЕССИРОВАННЫХ В КЛЕТКАХ HEK293T

Е.И. Герасимов[1], Г.А. Арзамасцев[1], А.И. Ерофеев[1], О.Л. Власова[1], И.Б. Безпрозванный[1,2]
[1]Лаборатория молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия, [2]Отделение физиологии Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса, Даллас, Техас, США

Болезнь Альцгеймера — это нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессивными дисфункциями и потерей функциональности нейронов. По одной из гипотез, причиной нейродегенерации является нарушение Ca^{2+}-гомеостазиса. Существенный вклад в поддержание уровня Ca^{2+} в клетке вносит депоуправляемый комплекс, состоящий из TRPC6, Orai каналов и кальциевого сенсора Stim. Избирательный характер экспрессии и высокая Ca^{2+}-проницаемость (1 Na+: 6 Ca^{2+}) TRPC6 каналов указывают на их важную роль в Ca^{2+}-гомеостазисе. Поэтому актуальной задачей становится поиск терапевтических агентов, позволяющих регулировать активность TRPC6 каналов. Цель исследования заключалась в оценке влияния производной пиперазина 51164 в сравнении с уже известным агонистом гиперфорином на TRPC6 каналы, экспрессированные в клетках HEK293T. Контрольная группа клеток трансфицировалась плазмидой p-CMV-GFP (Addgene, #11153), а экспериментальная группа – hTRPC6-YFP (Addgene, #21084). Доставка генов, кодирующих GFP и TRPC6 каналы, осуществлялась методом PEI-трансфекции. Анализ исследуемых веществ проводился путем измерения мембранного тока до и после локальной аппликации этих веществ в течение 2,5 минут методом patch-clamp в режиме фиксации потенциала конфигурации «целая-клетка».

АНАЛИЗ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИЧИНОК *DROSOPHILA MELANOGASTER* С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНА NTE ЧЕЛОВЕКА

Д.Р. Жмуйдина, Е.В. Рябова, Н.В. Сурина, С.В. Саранцева
Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра Курчатовский институт, Санкт-Петербург, Россия

Нейротоксичная эстераза (neuropathy target esterase, NTE) представляет собой нейрональный трансмембранный белок, обладающий фосфолипазной активностью, который вовлечён в развитие синдрома отложенной нейропатии, вызванной отравлениями фосфорорганическими эфирами (organophosphorus compound-induced delayed neuropathy, OPIDN) [1]. В свою очередь мутации в данном гене приводят к развитию ряда заболеваний: наследственной спастической параплегии (НСП) типа SPG39, синдрому Лоренса–Муна, сидрому Гордона Холмса, синдрому Гаучера–Нейгауза и синдрому Оливера–Макфарлейна [1–2]. На сегодняшний день механизмы развития этих заболеваний до конца не изучены. Данный ген консервативен и имеет ортологов от дрожжей до млекопитающих. Таким ортологом у дрозофилы является ген swiss cheese (sws), который на 39% идентичен NTE человека. У мутантов sws наблюдается патология глии, которая образует многослойные мембранные структуры вокруг тел нейронов и аксонов. Также происходит гибель нервных клеток путем апоптоза и, как следствие, снижается продолжительность жизни насекомого [3]. Ранее нами было показано, что SWS участвует в образовании нейромышечных соединений (НМС) у *Drosophila melanogaster*: мутации в гене приводят к изменению нейротрансмитерной функции и структуры цитоскелета НМС личинки дрозофилы [4]. Данная работа направлена на изучение влияния NTE человека на морфологию и функциональное состояние НМС дрозофилы. В работе были использованы трансгенные линии *Drosophila melanogaster* с гиперэкспрессией NTE человека в нейронах (на фоне нормального sws). Препараты были анализированы при помощи лазерной конфокальной микроскопии. *Работа поддержана грантом РФФИ № 15-04-09041.*

1. Neuropathy target esterase (NTE): overview and future / R. J. Richardson [et al.] // Chemico-Biological Interactions. – 2013. – V. 203, – P. 238-244.
2. Synofzik, M. PNPLA6-Related Disorders / M. Synofzik, H. B. Robert, S. Züchner // GeneReviews [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247161/ (дата обращения: 23. 04. 2019).
3. The swiss cheese mutant causes glial hyperwrapping and brain degeneration in Drosophila/ D. Kretzschmar [et al.] // J. Neurosci. – 1997. – V. 17. – P. 7425–7432. 4. Ryabova E. et al. Swiss Cheese, Drosophila Ortholog.

АГОНИСТЫ 5-HT1 И 5-HT2 РЕЦЕПТОРОВ ПО-РАЗНОМУ МОДУЛИРУЮТ ВОЗБУДИМОСТЬ МОТОНЕЙРОНОВ СПИННОГО МОЗГА ЛЯГУШКИ

Н.И. Калинина[1], А.В. Зайцев[1], Н.П. Веселкин[1,2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Серотонин (5-HT) один из основных нейромедиаторов и нейромодуляторов в ЦНС позвоночных и беспозвоночных животных. В мембране мотонейронов спинного мозга млекопитающих экспрессируются несколько типов серотониновых рецепторов: 5-HT1A,B,D, 5-HT2A,B,C и 5-HT5A. На мотонейронах амфибий данных о наличии и роли серотониновых рецепторов нет. На препарате изолированного поясничного сегмента спинного мозга лягушки *Rana ridibunda* с помощью методики внутриклеточного отведения потенциалов мы исследовали модулирующее влияние специфических агонистов и антагонистов 5-HT1,2 рецепторов на мембранные свойства поясничных мотонейронов. Аппликация агониста 5-HT2A,B,C рецепторов α-Me-5-HT (10 мкМ) вызывала деполяризацию мембраны мотонейрона. Деполяризация не развивалась при совместной аппликации α-Me-5-HT со специфическим антагонистом 5-HT2B,C рецепторов SB206553 (10 мкМ). α-Me-5-HT уменьшал амплитуду средней фазы следовой гиперполяризации (mAHP) и увеличивал число антидромных потенциалов действия (ПД). Этот эффект нивелировался при аппликации антагониста SB206553. Агонист 5-HT1A/7-рецепторов 8-OH-DPAT (10 мкМ) оказывал время-зависимый эффект на количество антидромных ПД, вызывая вначале кратковременное возбуждающее, а позже тормозное действие. Аппликация блокатора Ca2+-зависимых K^+-каналов апамина (100 нМ) уменьшала амплитуду mAHP. При совместной аппликации апамина и α-Me-5-HT дополнительных эффектов не наблюдалось. Таким образом, активация 5-HT2A,B,C-рецепторов с помощью агониста α-Me-5-HT приводит к ослаблению тока через SK-каналы. Полученные данные свидетельствуют о наличии 5-HT1A/7 и 5-HT2B,C-рецепторов на постсинаптической мембране мотонейронов. Мы предполагаем возможную совместную модуляцию аккомодационных свойств мотонейрона двумя типами серотониновых рецепторов 5-HT2B,C и 5-HT1A. Результаты исследований получены в рамках государственного задания ФАНО России (рег. номер АААА-А18-118012290372-0). *Результаты фармакологических исследований получены при поддержке РФФИ (проект № 18-04-00247).*

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

К.Х. Ким, А.В. Грифлюк, О.Е. Зубарева, Т.Ю. Постникова, А.В. Зайцев
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Бактериальные инфекции, действующие на ранних стадиях развития, могут привести к нарушениям когнитивных функций, в частности, памяти. Клеточным механизмом обучения и памяти является синаптическая пластичность, которая в гиппокампе обусловлена работой NMDA-рецепторов. Изучали особенности формирования долговременной синаптической потенциации (ДВП) в поле CA1 гиппокампа крыс ювенильного и пубертатного периодов развития после введения бактериального липополисахарида (ЛПС) в раннем постнатальном онтогенезе (модель бактериальной инфекции). ЛПС вводили внутрибрюшинно однократно (25 мкг/кг) в течение третьей недели жизни (в возрасте 14, 16 и 18 дней), т.е. непосредственно в период созревания NMDA-рецепторов. Переживающие срезы мозга получали от животных контрольной и экспериментальной групп в возрасте 23 (ювенильный период) и 53 (пубертатный период) дней. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя поля CA1 гиппокампа. Стимуляцию осуществляли биполярным электродом, от коллатералей Шаффера на границе полей CA1 и CA2, парными импульсами до и после индукции ДВП, вызываемой тета-стимуляцией. У каждого пВПСП измеряли величину наклона восходящей фазы. Использовались блокатор NMDA-рецепторов AP-5 (50 мкМ) и блокатор метаботропных глутаматных рецепторов I типа (mGluR1) FTIDC (5 мкМ). У ювенильных животных контрольной группы тета-стимуляция приводила к выраженной ДВП, при этом AP-5 блокировал её выработку, а при использовании FTIDC ДВП сохранялась, что подтверждает NMDA-зависимый характер индукции ДВП. У ювенильных крыс экспериментальной группы такой же протокол стимуляции вызывал меньшую по амплитуде ДВП. Но в присутствии AP-5 ДВП сохранялась, вся пластичность была обусловлена работой mGluR1, т.к. ДВП не вырабатывалась при использовании FTIDC. У крыс контрольной и экспериментальной групп пубертатного периода развития различий в механизмах формировании ДВП не обнаружено. Бактериальный липополисахарид, введённый в период созревания NMDA-рецепторов, ослабляет клеточные механизмы обучения и памяти у ювенильных крыс. Меняется механизм выработки ДВП с NMDA-зависимого на обусловленный работой метаботропных глутаматных рецепторов I типа. Однако нарушения носят кратковременный характер. *Работа поддержана Программой ПРАН №42*.

УДЕРЖАНИЕ ИНТРОНОВ В мРНК ГЕНОВ, ЭКСПРЕССИРУЕМЫХ В ПРОЦЕССЕ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КРЫС

Л.А. Урошлев, Н.В. Баль, Д.А. Новиков, А.П. Белецкий, П.М. Балабан, П.М. Колосов
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН Москва, Россия

Согласно проведенным в последнее время исследованиям, нейро-специфичные белки, связанные с когнитивными и нейродегенеративными процессами, вовлечены в сложные процессы сплайсинга. Поэтому, глубокий анализ структуры сплайсинга в культурах нейронов, и спектра формирующихся изоформ в различных условиях, необходимы для понимания ответа мозговой ткани на возрастные изменения и внешние, в частности фармакологические, воздействия. В ходе выполнения исследования нами были оценены изменения сплайсинга мРНК в первичной культуре нейронов под влиянием неспецифического химического активатора пикротоксин. В результате, данные эксперимента были обработаны для выявления дифференциально экспрессирующихся генов, затем была произведена аннотация различных сплайс-форм в норме и при химической активации. Исследовались образцы для пикротоксина (далее PtX) и контроля. С помощью программы IRFinder высчитывались показатели

задержания (retention) для контрольных и пикротоксиновых групп. На выходе получались две таблицы, содержащие коэффициент удержания каждого из интронов. Для понимания уровня задержания интронов в ткани необходимо провести статистический тест. Так как размер экспериментальной выборки пока небольшой (4 образца для пикротоксина и 4 контрольных образца) необходимо провести достаточно тонкое статистическое исследование. Мы сравнили коэффициенты удержания интронов в контрольных и пикротоксиновых образцах с помощью F-теста и t-теста. Сравнение проводилось для каждого интрона, для расчета использовался язык программирования R. После расчета, каждая из величин была скорректирована по поправке Бонферрони, с уровнем значимости 0,05. Были построены таблицы и найдены (с помощью команды intersect) пересечения поправленных таблиц. В результате были выявлены две группы генов (по 97 в каждой) для которых значимо изменялся в ту или другую сторону показатель удержания интронов в процессе синаптических изменений при активации. *Работа была поддержана грантом РНФ № 19-74-00141, грантом РНФ № 18-75-10112 и программой РАН «Биомедицинские технологии: инновационные разработки».*

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИЗОФЛУРАНА И УРЕТАНА НА ВНУТРЕННИЙ ОПТИЧЕСКИЙ СИГНАЛ В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ НЕОКОРТЕКСЕ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

А.А. Ямолдин[1], А.Р. Кульмаметьева[1], М.Г. Минлебаев[1,2]
[1]Казанский федеральный университет, Казань, Россия; [2]Средиземноморский институт нейробиологии, Университет Экс-Марсель, Франция

Метод регистрации внутреннего оптического сигнала (ВОС) является одной из широко используемых методик нейровизуализации, применяемой как в фундаментальной науке, так и в клинических исследованиях. Регистрация ВОС позволяет с высокой точностью определить местоположение активной нейрональной ткани. Несмотря на ряд преимуществ, метод ВОС обладает относительным недостатком, как низкая амплитуда и медленная кинетика регистрируемого сигнала. В этом случае неподвижность объекта исследований играет принципиальную роль, в связи с чем иммобилизация животного и его анестезия становятся крайне важными. К широко используемым анестетикам относятся изофлюран и/или уретан. В то время как их влияние на кортикальную активность и генерацию ВОС в зрелой ЦНС является предметом активного изучения, вопрос о влиянии анестетиков на кортикальную активность и ВОС на ранних этапах постнатального развития остается малоизвестным. Мы поставили цель изучить данный вопрос. Нами были выполнены серии экспериментов по изучению влияния анестетиков на механизмы генерации ВОС. В ходе экспериментов оценивались амплитудно-временные параметры ВОС на разных концентрациях изофлурана и уретана, используя модель новорожденных крыс двух возрастных групп (Р6–10 и Р13–15, где Р0–день рождения грызуна). Анализ экспериментов показал наличие возрастных особенностей воздействия анестетиков на ВОС. В младшей группе животных, увеличение концентрации анестезирующего агента приводило к прогрессивному уменьшению амплитуды ВОС. При достижении концентрации уретана 2,5 г/кг или 3% изофлюрана, ВОС переставал детектироваться. Однако, в старшей группе животных, наблюдалась слабая зависимость ВОС от обоих анестетиков. Необходимо отметить, что, временные параметры ВОС слабо зависели от концентрации используемых анестетиков в обеих группах используемых животных. В нашей работе мы впервые продемонстрировали выраженную зависимость ВОС от разных анестетиков. Нами были обнаружены возрастные различия в действиях изофлюрана и уретана на амплитуду ВОС. Мы предполагаем, что эти особенности связаны с рядом факторов, таких как отличия в механизмах воздействия анестетиков и нейроваскулярного взаимодействия. *Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (РНФ №16-15-10174).*

НАРУШЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Т.Ю. Постникова, Г.П. Диеспиров, А.В. Зайцев
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Синаптическая пластичность является важнейшим клеточным механизмом обучения и памяти. В настоящее время получены доказательства того, что начало, развитие и становление судорожных состояний в значительной степени определяется механизмами, вовлеченными в долговременную синаптическую пластичность. Однако молекулярные изменения синаптической пластичности, приводящие к эпилептизации мозга до сих пор неясны. Цель работы – исследовать механизмы формирования долговременной синаптической потенциации (ДВП) в поле CA1 гиппокампа крыс в латентную фазу литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. У крыс Вистар в возрасте 21 день индуцировали эпилептический статус (ЭС) введением пилокарпина. Полевые возбуждающие постсинаптические потенциалы (пВПСП) отводили от радиального слоя поля CA1 гиппокампа через 1, 3 и 7 дней после перенесённого ЭС. ДВП вызывали высокочастотной стимуляцией (ВЧС). У контрольных крыс ВЧС приводила к выраженной потенциации ответов в 1,59±0,15 раза. У крыс через 1 день после ЭС наблюдалось усиление ДВП (2,06±0,26) по сравнению с контролем. На 3-й день величина ДВП достигала контрольных значений (1,47±0,15), а к 7-му дню значительно снижалась до 1,21±0,08. У животных на 1-й и 7-й дни после ЭС в присутствии неконкурентного антагониста NMDA-рецепторов МК-801 (10мкМ) индукция ДВП полностью блокировалась (0,80±0,09 и 0,96±0,09, соответственно), т.е. её механизм не отличалась от контрольной группы (1,00±0,08). У крыс на 3-и сутки после ЭС в присутствии блокатора NMDA-рецепторов ДВП сохранялась (1,22±0,05), но полностью блокировалась антагонистом кальций-проницаемых AMPA-рецепторов (ИЭМ 1460; 100 мкМ). Таким образом, величина ДВП в гиппокампе крыс зависит от времени, прошедшего после эпилептического статуса: на 1-е сутки наблюдается усиление ДВП, а к 7-му дню она постепенно ослабевает. У крыс через 3 дня после ЭС выявлен новый NMDA-независимый механизм индукции пластичности, обусловленный работой кальций-проницаемых AMPA-рецепторов. У животных на 1-й и 7-й дни после ЭС механизм выработки ДВП не отличался от контрольной группы и являлся NMDA-зависимым. Полученные данные могут свидетельствовать об изменении функциональных свойств NMDA-рецепторов после ЭС. *Исследование поддержано грантом РНФ 16-15-10202-П.*

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 (РАЛЕЙКИН) ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

И.В. Смоленский[1], А.В. Дёмина[1], О.Е. Зубарева[1], С.В. Калеменев[1], В.В. Лаврентьева[1], А.М. Ищенко[2], А.В. Зайцев[1]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, [2]Институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

Патогенез височной эпилепсии сложен и обусловлен как нарушением баланса возбуждения и торможения, так и процессами нейровоспаления, приводящими к окислительному стрессу и гибели нейронов. Предполагается, что блокада рецепторов провоспалительных цитокинов может быть одним из способов предотвращения развития эпилепсии. В данной работе мы исследовали эффективность фармакологической терапии неврологических и поведенческих нарушений у крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии с помощью антагониста рецепторов интерлейкина-1 (ралейкина). Судороги вызывали внутрибрюшинным введением пилокарпина, через 75 мин после развития эпилептического статуса (ЭС) судороги останавливали введением диазепама. Группа с лечением получала ралейкин (100 мг/кг) сразу после диазепама, а затем 1 раз в сутки в течение следующих 5 дней (100 мг/кг) и 1 раз в сутки в течение еще 5 дней (50 мг/кг). Через 6 недель после ЭС в течение 40 часов оценивали частоту и длительность моторных проявлений спонтанных рецидивирующих судорог (СРС). Ралейкин не влиял на выживаемость крыс в течение первых 14 дней после ЭС, но сокращал длительность СРС (с 57±17 с до 8±4 с). Поведение крыс оценивалось в латентную фазу модели (ЛФ, неделя после ЭС) и в хроническую фазу (ХФ, 7-8 недели после ЭС) в тестах «Открытое поле» и «Чужак-резидент», а в ХФ также в тестах «Y-лабиринт» и «Fear conditioning». В тесте «Открытое поле» животные без лечения как в ЛФ, так и в ХФ отличаются повышенной двигательной активностью, введение ралейкина в ЛФ возвращало ее к уровню контроля. В тесте «Чужак-резидент» снижение времени коммуникации обнаружено как в ЛФ (с 90±45 с до 7±2 с), так и в ХФ (с 132±15 с до 23±17 с), введение ралейкина восстанавливало коммуникативную активность в обе фазы. В тесте «Fear conditioning» в ХФ нарушалась память, связанная с аверзивным стимулом (время фризинга снижалось с 29±13 до 5±7 с), ралейкин ее не восстанавливал. В Y-образном лабиринте в ХФ обнаружено нарушение пространственной рабочей памяти (снижение коэффициента альтернации с 0,67±0,03 до 0,57±0,02), ралейкин частично ее восстанавливал (до 0,61±0,03). Таким образом, применение ралейкина позволяет частично ослабить развитие височной эпилепсии и уменьшить коморбидные поведенческие нарушения. *Работа поддержана грантом РНФ 16-15-10202-П.*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ, ПРИВОДЯЩЕЕ К УСИЛЕНИЮ АКТИВНОСТИ ГАМКА РЕЦЕПТОРОВ

И.Н. Шаронова, Ю.В. Буканова, С.Н. Колбаев, А.В. Россохин
Научный центр неврологии, Москва, Россия

Как в физиологических, так и клинических условиях, на ГАМКА рецепторы воздействует большое число агонистов, включая медиатор ГАМК, эндогенные и экзогенные нейроактивные стероиды, ГАМКергические анестетики и седативные препараты. Функциональные перестройки рецептора, связанные с одновременным действием нескольких агонистов, будут определяться взаимовлиянием всех активных агентов. В настоящей работе исследовали модуляцию активности ГАМКА рецепторов в изолированных клетках Пуркинье мозжечка при комбинированном действии аллостерических модуляторов. Токи, вызываемые активацией ГАМКА рецепторов, регистрировали с помощью пэтч-кламп метода (конфигурация «целая клетка»). Для подведения веществ использовали систему для быстрой аппликации. Ранее мы показали, что мефенамовая кислота (МФК) потенцирует ГАМК-ативируемые токи с EC50 ок. 15 мкМ и получили данные, позволяющие предположить, что МФК и анестетик этомидат имеют общее место связывания на ГАМКА рецепторе. Известно, что эндогенный нейростероид аллопрегненалон (АПГ) облегчает действие этомидата как положительного аллостерического модулятора ГАМКА рецептора. В настоящем исследовании мы обнаружили, что совместная аппликация АПГ (10–100 нМ) и МФК (10 мкМ) вызывает потенциацию ГАМК (1 мкМ)-активируемого тока, которая значительно превосходит по величине сумму эффектов, вызываемых каждым модулятором в отдельности (явление супераддитивности). В отсутствие ГАМК АПГ вызывал увеличение амплитуды токов, активируемых МФК (100 мкМ) с EC50 115 нМ, в то время как токи, активируемые этомидатом, не изменялись под действием АПГ. Полученные данные подтверждают высказанное ранее предположение об общем месте связывания МФК и этомидата, а также свидетельствуют о том, что амплитуда ответа в присутствии комбинации агонистов зависит о того, взаимодействуют ли сочетаемые агонисты с одним и тем же или разными сайтами. Сделанные наблюдения могут быть использованы для прогнозирования эффективности смесей лекарственных средств в комбинированной терапии и, таким образом, иметь потенциальную клиническую значимость. *Поддержано грантом РФФИ 18-015-00038.*

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ

Н.В. Баль, А.М. Швадченко, М.А. Рощина, М.Н. Волобуева
ИВНД и НФ РАН, Москва, Россия

В настоящее время накапливаются данные о том, что оксид азота может играть роль в регуляции экспрессии генов в нервной системе. Для исследования роли оксида азота в процессе обучения мы провели эксперименты с обучением крыс с последующим анализом экспрессии генов в гиппокампе. В 2018 году были проведены эксперименты по исследованию влияния ингибитора синтеза оксида азота на консолидацию обстановочной памяти у крыс в двух версиях модели формирования обстановочной памяти – «сильной» и «слабой». В качестве ингибитора синтеза оксида азота был использован L-NAME, который вводили за 30 мин до обучения. При тестировании памяти через 24 часа после обучения было показано, что инъекция L-NAME вызывает увеличение длительности замирания в «сильной» версии обучения ($t(30) = 4.07$, $p = 0.0003$, критерий Стьюдента) и не оказывает никакого эффекта в «слабой» версии обучения. При тестировании через 3 недели после обучения в «сильной» версии обучения достоверных различий между группами выявлено не было, а в «слабой» версии обучения крысы, получавшие

инъекцию L-NAME перед обучением, демонстрировали меньшую длительность замирания, по сравнению с контрольной группой (t(23) =-2.08, p = 0.049, критерий Стьюдента). Чтобы проверить влияние блокады синтеза оксида азота во время обучения, мы обучили крыс в протоколе «сильного обучения» и изолировали гиппокампы или отдельно зубчатую извилину через 1 час после обучения для анализа экспрессии генов. После обучения в целых гиппокампах наблюдалось достоверное увеличение гена Fos по сравнению с контрольной группой. При этом интересно, что введение L-NAME достоверно снижало уровень увеличения транскриптов этого гена по сравнению с обученной группой. В изолированной зубчатой фасции также обнаружили достоверное повышение экспрессии гена Fos через 1 час после обучения, а также тенденцию к повышению экспрессии гена Igf2. При этом для гена Fos под действием L-NAME после обучения увеличение экспрессии также наблюдалось, хотя и ниже, чем для обученных животных с введением физиологического раствора, тогда как для гена Igf2 введение L-NAME полностью блокировало изменение экспрессии. *Работа поддержана грантами Российского научного фонда 14-25-00072 (эксперименты с обучением) и 18-75-10112 (анализ экспрессии генов в изолированной зубчатой фасции).*

ФОРМИРОВАНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ ЛИЦЕВОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ МУСКУЛАТУРЫ В КОРЕ МОЗЖЕЧКА В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ У БЕЛОЙ МЫШИ

Е.С. Белиал, Н.А. Худякова, С.А. Есаков
Удмуртский государственный университет, Ижевск, Россия

Как известно, мозжечок отвечает за координацию движений, позу телу и равновесие. Одной из основных функций мозжечка является участие в координации произвольных и целенаправленных движений. В нашей лаборатории довольно подробно произведено картирование двигательных представительств (ДП) соматической и лицевой мускулатуры в коре мозжечка белой мыши, в то время как данный вопрос в онтогенетическом плане практически не изучен. Таким образом, целью нашей работы явилось изучение формирования ДП соматической и лицевой мускулатуры в коре мозжечка белой мыши в раннем постнатальном онтогенезе. Для внутрикорковой микростимуляции (ВКМС) использовали стеклянные микроэлектроды, заполненные 1,5М цитратом натрия, с кончиками, обломленными под микроскопом до диаметра 4-8 мкм и сопротивлением 1,0-2,5 МОм. Для ВКМС использовались короткие серии прямоугольных импульсов длительностью 0,4 мс, частотой 300 имп/с, по 7 импульсов в пачке, интенсивностью тока не более 80 мкА. Шаг погружения микроэлектрода составлял 0,5 мм. Для каждого животного строилась серия индивидуальных карт расположения двигательных представительств, измерялась их площадь. Достоверность различий оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни (для пороговых токов). Были получены следующие результаты: 1) Обнаружено формирование лицевых двигательных представительств и двигательных представительств соматической мускулатуры с 10 – 11 дней раннего постнатального онтогенеза; 2) К 16 – 18 дням пороговые токи достигают минимума; 3) Согласование работы мозжечка с деятельностью других двигательных структур мозга происходит к 20 – 21 дню, и тогда наблюдаются пороговые токи, характерные для взрослого животного.

РОЛЬ ПАННЕКСИНА-1 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ, ВЫЗВАННОГО ФОТОТРОМБОЗОМ

М.Д. Галков[1,3], М.В. Гуляев[1], Е.В. Киселева[2], Л.Р. Горбачева[1,3]
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; [2]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва; [3]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, МЗ РФ, Москва, Россия

В настоящее время очевидно, что АТФ является не только универсальным источником энергии, но и выполняет ряд сигнальных функций посредством активации пуриновых рецепторов. Паннексины, будучи трансмембранными каналами, являются одним из основных путей выделения АТФ из клеток. Данные о роли паннексинов в реализации повреждений нервной ткани противоречивы, однако считается, что повышенные концентрации АТФ в межклеточном пространстве способствуют индукции гибели нейронов и активации глиальных клеток. В связи с этим представляется актуальным установить роль паннексина-1 в развитии фотоиндуцированной ишемии головного мозга. В экспериментах использовались самцы мышей с нокаутом гена паннексина-1 и линии C57BL/6 (дикий тип) возрастом 4–5 мес. Для индукции фототромбоза сенсомоторной области коры левого полушария использовали лазерную установку (λ=532 нм, освещенность поверхности черепа – 60 лк, время облучения – 5 мин) и фотосенсибилизатор бенгальский розовый (10 мг/кг, в/в). Размеры ишемического повреждения оценивали методом МРТ и окрашиванием секций мозга хлоридом трифенилтетразолия (ТТС), нарушение проницаемости ГЭБ – с помощью экстракции красителя Эванса синего, неврологический статус животных определяли в тесте «Решетка». Все параметры были измерены через 24 ч после тромбоза. Нами было показано, что у мышей с нокаутом гена паннексина-1 объем поражения мозга составил 6,46±0,95 мм3 по данным МРТ и 5,10±0,48 мм^3 по результатам ТТС-окрашивания, аналогичные показатели у животных дикого типа были равны 5,76±0,38 мм^3 и 6,07±0,80 мм^3, соответственно. При этом статистически значимых различий в приведенных значениях, как и в степени нарушения ГЭБ, между двумя группами найдено не было. Кроме того, неврологический статус животных также не отличался: мыши с модифицированным геномом допустили 10,67±1,54 моторных ошибок в сенсомоторном тесте, контрольная группа – 11,01±1,36. Таким образом, отсутствие экспрессии паннексина-1 значимо не повлияло на выраженность ишемических повреждений головного мозга мышей через 24 ч после фототромбоза. Полученные результаты могут указывать как на особенность выбранной модели патологии, так и на ведущую роль в секреции АТФ в нервной ткани других подтипов паннексинов. *Работа поддержана грантом РФФИ №18-34-00977.*

ИНЪЕКЦИИ ХЛОРЗОКСАЗОНА СПОСОБСТВУЮТ РЕГЕНЕРАЦИИ МОЗЖЕЧКА МЫШЕЙ-МОДЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛИГЛУТАМИНОВОГО ТРАКТА

П.А. Егорова[1], А.В. Гаврилова[1], И.Б. Безпрозванный[1,2]
[1]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия; [2]Юго-западный медицинский центр университета Техаса, Даллас, Техас, США

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) полиглутаминового тракта являются неизлечимыми наследственными заболеваниями, вызываемыми патологическим увеличением количества CAG повторов в определенном гене, вследствие чего наблюдается трансляция мутантного белка с токсическими функциями, гибель нейронов и нейродегенерация. Среди НДЗ полиглутаминового тракта – болезнь Хантингтона (БХ) и некоторые виды спиноцеребеллярных атаксий (СЦА). Данные заболевания связанны с прогрессирующим нарушением координации движений, потерей трудоспособности пациентов и инвалидностью. В предварительных исследованиях нашей лаборатории с помощью биофизических методов регистрации биоэлектрических потенциалов была изучена спонтанная активность КП коры мозжечка мышей-моделей атаксии трансгенной линии SCA2-58Q. Было показано, что с возрастом у трансгенных животных наблюдается значительное уменьшение регулярности импульсной активности КП, восстановление которой наблюдается при фармакологической активации работы SK каналов. Далее нами с использованием системы Mobile HomeCage было показано, что в условиях отсутствия подавления нейрональной активности анестетическими средствами у СЦА2 мышей также наблюдаются нарушения импульсной активности КП. Систематические инъекции активатора SK каналов хлорзоксазона приводили к нормализации электрофизиологических функций КП СЦА2 мышей, а также улучшали моторную активность мышей и способствовали восстановлению правильной морфологии КП мозжечка. Недавние исследования показали, что в случае БХ происходят нарушения биохимических функций КП, что говорит о вкладе дисфункции КП в ухудшение координации движений, наблюдаемое при БХ. Нами впервые было показано, что в случае БХ мышей трансгенной линии YAC128 наблюдается прогрессирующее с возрастом нарушение электрофизиологических функций и морфологии КП, восстановление которых отмечается при проведении систематических инъекций хлорзоксазона, которые также значительно улучшают моторную координацию БХ мышей. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что SK каналы представляют собой потенциальную мишень для терапевтического лечения полиглутаминовых заболеваний. Данная гипотеза была впервые проверена нами на модели БХ.

Работа была выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №18-75-00025.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КАЛЬПАСТАТИНА ПРИ МАРГАНЦЕВОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И.С. Ивлева[1], Т.В. Тютюнник[1,2], А.З. Маршак[2], М.Н. Карпенко[1,2]
[1]Институт экспериментальной медицины; [2]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Повышение содержания марганца (Mn) в организме приводит к развитию тяжелых нарушений ЦНС, напоминающих по симптоматике болезнь Паркинсона; такое состояние носит название марганцевая энцефалопатия. Выбор лечения данной формы патологии в настоящее время ограничен препаратами леводопы и ЭДТА. В обоих случаях наблюдается неустойчивый эффект. По этой причине необходим поиск новых мишеней для эффективного фармакологического воздействия с целью подавления развития или снижения выраженности марганцевой энцефалопатии. Ранее нами было показано, что интраназальное введение Mn приводит к гиперактивации кальпаинов в стриатуме и гиппокампе крыс. Кальпаины представляют собой внутриклеточные Ca2+-зависимые цистеиновые протеазы. Исходя из этого, целью данной работы было оценить эффекты подавления активности кальпаинов с помощью синтетического ингибитора, соответствующего 184–210 а.к. домена кальпастатина при выраженной марганцевой интоксикации. Работа выполнена на взрослых самцах крыс линии Вистар, 220–250 г. Животные были разделены на три группы: первая группа (1) получала интраназально MnCl2 (1 мг/жив в день), вторая группа (2) получала такой же объем MnCl2 и 1 мкг/жив пептида, соответствующего функциональному домену кальпастатина, и контрольная группа (3), которая получала такой же объем физиологического раствора. Моторная активность крыс оценивалась в следующих тестах: «Открытом поле», «Сужающаяся дорожка» и «Следы». Уровень дофамина и его метаболитов в стриатуме и гиппокампе измеряли методом ВЭЖХ. У крыс, получавших MnCl2, двигательная активность снизилась по сравнению с контролем, однако у крыс, получавших кальпастатин, эти изменения проявились позже, поэтому мы можем предположить, что введение ингибитора кальпаина приводит к увеличению латентного периода марганцевой энцефалопатии. Уровень дофамина в стриатуме крыс группы (1) был ниже, чем у крыс группы (2), что, в свою очередь, было ниже, чем в группе (3). Эти данные свидетельствуют о гибели дофаминергических нейронов при марганцевой интоксикации и о том, что кальпастатин оказывает протективное действие. Также было показано, что уровень дофамина в гиппокампе крыс группы (1), увеличился в 4 раза по сравнению с двумя другими группами, что, вероятно, отражает усиление адаптационных процессов.

РОЛЬ CaMKII В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ МОДУЛЯТОРОВ нДУВК

Д.П. Чернюк[1], И.Б. Безпрозванный[1,2], Е.А. Попугаева1
[1]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербург, Россия; [2]Юго-Западный медицинский центр университета штата Техас, Даллас, США

Считается, что на клеточном уровне память хранится в стабильных синапсах (Martin, Grimwood et al. 2000), а CaMKII принимает участие в их стабилизации и играет важную роль в процессах обучения и памяти (Need and Giese 2003). Нарушение памяти является главным симптомом болезни Альцгеймера (БА), при этом заболевании наблюдается массивная потеря синпатических контактов (Tu, Okamoto et al. 2014) и возникают нарушения работы CaMKII (Lisman, Schulman et al. 2002). В исследованиях ЛМН был открыт нейрональный депо-управляемый вход-кальция (нДУВК). Было показано, что нДУВК в нейронах гиппокампа образован комплексом TRPC6/ORAI2/STIM2(Zhang, Sun et al. 2016). Мы показали, что при БА активность нДУВК снижается(Sun, Zhang et al. 2014; Popugaeva, Pchitskaya et al. 2015), а его нормализация приводит к восстановлению

грибовидных шипиков, основы стабильных синапсов (Kasai, Matsuzaki et al. 2003), и улучшает ДВП в срезах мозга трансгенных мышей. Также мы нашли химическую молекулу 51164 (Popugaeva, Chernyuk et al. 2019), модулятор нДУВК, которая являются перспективным препаратом для лечения болезни Альцгеймера. Недавно мы обнаружили, что продукция фосфо-формы CaMKII (pCaMKII) подавляется в гиппокампе мышиных моделей БА, и показали, что восстановление активности нДУВКа восстанавливает экспрессию pCaMKII (Popugaeva, Pchitskaya et al. 2015). Однако влияние модуляторов нДУВК на активность CaMKII не известна. Целью настоящей работы являлось изучить роль CaMKII в механизме действия соединений модуляторов нДУВК (гиперфорин (известный агонист TRPC6 (Leuner, Kazanski et al. 2007)) и 51164). В ходе выполнения проекта было установлено, что в условиях нокдауна CaMKIIα число грибовидных шипиков резко сокращается, добавление гиперфорина не восстанавливает процент шипиков, в то время как добавление 51164 значительно его увеличивает. Кроме того, было обнаружено что при гиперэкспрессии неактивной формы CaMKIIαT286A в здоровых нейронах гиппокампа происходит значительное снижение грибовидных шипиков, а добавление 51164 восстанавливает их число. Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют о том, что CaMKIIα принимает участие в гиперфорин-опосредованном восстановлении грибовидных шипиков, а механизм действия 51164 не связан с активацией CaMKIIα. *Работа поддержана грантом РНФ №18-74-00027.*

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА И СТРУКТУРЫ НЕРВНОЙ ТКАНИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

А.Д. Щербицкая[1,2], Ю.П. Милютина[1], Д.С. Васильев[2], Н.Л.Туманова[2], И.В. Залозняя[1], А.В. Михель[1], А.В. Арутюнян[1]
[1]НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; [2]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) матери во время беременности вызывает нарушение развития нервной системы плода и, следовательно, является причиной развития когнитивных дисфункций потомства. Однако точные механизмы прямого нейротоксического действия ГЦ и его отставленных эффектов остаются не вполне ясными. В нашем исследовании показано, что ежедневное введение раствора метионина беременным крысам приводит к развитию ГГЦ плода, при этом уровень ГЦ в крови и мозге потомства остается повышенным вплоть до P5. В то же время в мозге потомства, перенесшего пренатальную ГГЦ, обнаружено увеличение содержания маркера окислительного повреждения ДНК и экспрессии DNMT1, необходимого для поддержания паттернов метилирования во время репликации ДНК. О неблагоприятном воздействии ГЦ также свидетельствует повышенный уровень активации каспазы-3 в мозге крысят в раннем постнатальном периоде. Известно, что нарушение экспрессии DNMT1 в развивающемся мозге нарушает созревание и выживание нейронов и вызывает преждевременную астроглиальную дифференцировку. В нашей работе на протяжении первых 20 дней постнатального онтогенеза в гиппокампе и теменной коре крыс, перенесших пренатальную ГГЦ, наблюдалось увеличение числа клеток, дегенерирующих по типу хроматолиза, по сравнению с контрольными животными, а также снижение общего количества нейронов, что свидетельствует о возможной гибели этих клеток. Более того, в исследуемых тканях у подопытных крыс выявлен рост числа глиальных элементов, что наблюдается чаще всего при воспалительных процессах. Подтверждением данного предположения является обнаруженное нами повышение уровня провоспалительных цитокинов в ткани мозга у крыс, перенесших пренатальную ГГЦ. Таким образом, ГГЦ во время эмбрионального развития приводит к нарушению метилирования и повреждению ДНК, модификации экспрессии генов, что может являться причиной изменения клеточного состава и структуры нервной ткани в постнатальном периоде. Нельзя исключать, что в мозге крыс, после пренатальной ГГЦ, помимо каспаз-зависимого апоптоза могут быть задействованы нейровоспалительные механизмы, приводящие к гибели части нейронов и их замещению на глиальные клетки.

Работа поддержана Грантом РФФИ № 18-015-00099А и Госзаданием АААА-А19-119021290116-1, АААА-А18-118012290373-7).

ВЛИЯНИЕ БИС(2-ПИРИДИЛ)-3-(1,2,4-ТРИАЗОЛИЛ)ПРОПАНА НА ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ И САМОК КРЫС

И.В. Черетаев, М.Ю. Раваева, Е.Н. Чуян, В.Ф. Шульгин
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

1,2,4-триазолы являются удобной матрицей для сборки координационных соединений различной ядерности и топологии. Цель работы – провести биоскрининг эффектов различных доз бис(2-пиридил)-3-(1,2,4-триазолил)пропана (БТП) на поведение самцов и самок крыс, который в дальнейшем планируется использовать для получения биологически активных аддуктов с дифосфоновыми кислотами. Для эксперимента использовали 60 здоровых половозрелых самцов и 60 самок лабораторных крыс массой 180-200 г линии Вистар, содержавшихся в стандартных условиях вивария с свободным доступом к воде и полноценному гранулированному корму. Было отобрано по 6 групп самцов и самок (10 особей в группе) со средней двигательной активностью и низкой эмоциональностью. Контрольной группе вводили внутибрюшинно 0,9-% раствор хлорида натрия; пяти экспериментальным – БТП в дозах 5, 50, 100, 150 и 200 мг/кг соответственно. Биоскрининг эффектов БТП на поведение крыс проводили через 1 час инъекций в тестах «открытое поле» («IR Actimeter» и программное обеспечение Actitrack 2.0, PanLab Harvard Apparatus, Испания) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (НПК «Открытая Наука», Россия). Достоверность различий между группами определяли однофакторным дисперсионным анализом (ANOVA) с апостериорным тестом Тьюки и критерием множественных сравнений Данна. В тесте «открытое поле» БТП обладал седативным эффектом в дозах 150 и 200 мг/кг на поведение самцов, в дозах 50, 150 и 200 мг/кг – самок. Это выражалось в достоверном снижении общего пройденного расстояния и расстояния, пройденного на периферии и в центре поля. Выявлен выраженный анксиогенный эффект БТП на поведение самок в дозах 50 и 150 мг/кг, что проявлялось в достоверном угнетении относительно контроля исследовательского (норкового) поведения. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» БТП оказывал выраженный анксиогенный эффект на поведение самцов (150 и 200 мг/кг) и самок (ярко выраженный эффект в дозах 5 и 50 мг/кг и слабый – в дозах 100 и 150 мг/кг), что проявлялось в достоверном увеличении длительности посещения закрытых рукавов лабиринта. Таким образом, БТП проявляет седативное и анксиогенное действие, наиболее выраженное в дозе 150 мг/кг, зависимость «доза-эффект» носит почти линейный характер. *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-13-00024.*

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ МОЗГА, ВЫЗЫВАННОЕ КИСЛОРОДНО-ГЛЮКОЗНОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ В БОЧОНКОВОЙ КОРЕ КРЫС *IN VITRO*

Э.Р. Юзекаева[1], А.Р.Гайнутдинов[1], М.Р. Мухтаров[1], Р.Н. Хазипов[1,2]
[1]НИЛ «Нейробиологии», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; [2]INMED-INSERM UMR901, Aix-Marseille University, Marseille, France

Повреждение митохондрий является одним из ключевых механизмов гибели нейронов при церебральной ишемии. Мы исследовали ультраструктурные и функциональные изменения митохондрий, вызванные кислородно-глюкозной депривацией (КГД) в срезах коры головного мозга крыс *in vitro*. Ишемические условия имитировались путем замены в растворе искусственной цереброспинальной жидкости, омывающей срезы мозга, кислорода на азот и глюкозы на сахарозу (кислородно-глюкозная депривация). Электронная микроскопия выполнялась на срезах мозга, которые подвергались тридцатиминутной КГД. Ультраструктурное повреждение нейронов было в целом схожим повреждениями, наблюдаемыми в постишемической ткани головного мозга в условиях *in vivo*, хотя уровень отека, который проявлялся в образовании больших электронно-прозрачных внутриклеточных пространств, был более выраженным в срезах после КГД. По сравнению с контрольными срезами, в которых митохондрий имели нормальный вид, срезы после КГД демонстрировали заметные изменения в структуре митохондрий. Также было выявлено различие между нейрональными и дендритными митохондриями. Нейрональные митохондрии были увеличены в размерах, имели электронно-прозрачную матрицу и расширенные кристы. По сравнению с ними, митохондрии отекших дендритов в ткани после КГД были большего размера и имели неправильную или тороидальную форму, указывающую на наличие разрыва цепи переноса электронов; они также имели расширенные кристы. Однако часть дендритов не подвергалась отеку после КГД, и их митохондрии демонстрировали менее заметные изменения: они были больше по размеру и имели конденсированные кристы, но сохраняли округлую форму, что может указывать на их адаптацию к выживанию. Окрашивание срезов 2,3,5-трифенилтетразолий хлоридом маркером метаболической активности митохондриальной дегидрогеназы продемонстрировало слабое окрашивание, что свидетельствует о функциональных нарушениях митохондрий. Таким образом, OGD вызывает ультраструктурные и функциональные нарушения митохондрий в срезах мозга *in vitro*. Эта модель может быть полезна для изучения механизмов ишемического повреждения митохондрий и их роли в гибели нейронов. *Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №17-15-01271 и в рамках Программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета.*

АНАЛИЗ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ ОДИНОЧНЫХ КОРКОВЫХ НЕЙРОНОВ, ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ И ВЕГЕТАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ХОЛИНОРЕАКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ

А.Ш. Рустам-заде, З.Т. Бахшиева, Г.А. Гасанова, Г.Дж. Велиева, А.Ф. Рустамова, А.А. Рустам-заде, Т.М. Исмайлов
Азербайджанский медицинский университет, кафедра нормальной физиологии, Баку, Азербайджан

Для выяснения природы холинорецепции нейронной организации коры больших полушарий сопоставляли степень блокирования холинолитиком гемодинамических и электроэнцефалографических эффектов интракаротидной инъекции холинергических стимуляторов. Наши эксперименты показали, что в условиях уретанового наркоза интракаротидное введение холинергических стимуляторов вызывает реакцию десинхронизации ЭЭГ и соответствующие сдвиги со стороны многократного введения холинергических стимуляторов (ацетилхолин, прозерин), на ЭЭГ появляются судорожные потенциалы, подобные стрихниновым. Применяя различные дозы атропина, удалось установить, что на фоне поверхностного уретанового наркоза введение малых доз этого холинолитика блокирует М-холинорецепторы, и тем самым ослабляет или полностью устраняет депрессорный эффект ацетилхолина. Однако при этом десинхронизирующее действие ацетилхолина на ЭЭГ не устраняется, а лишь ослабляется. Последнее устраняется предварительным введением больших доз атропина. Из этих фактов следует, что «холинергическая» реакция активации в мозговой коре обусловлена участием как М-, так и Н-холинореактивных нейронов. После появления на ЭЭГ судорожных потенциалов интракаротидное введение ацетилхолина вызывало учащение этих разрядов. Инъекции атропина не устраняли пароксизмальные разряды, вызванные многократным введением холинопотенцирующих веществ. Описанные факты указывают на то, что процессы, формирующие пароксизмальные разряды, отличаются от процессов, ответственных за развитие «холинергической» реакции десинхронизации ЭЭГ. При изучении импульсной активности нейронов сенсомоторной зоны коры выявили, что интракаротидное введение холинолитика способствует в основном или урежению или учащению электрической активности нейронов. А в ряде случаев наблюдается двухфазное изменение импульсной активности, выражающееся в урежении после учащения или в учащении после урежения. После повторного введения холинолитика импульсация одних нейронов продолжает оставаться в той же частоте, что была регистрирована после первой инъекции, а в других нейронах она изменялась в сторону учащения или урежения. На основании этих данных можно полагать, что в коре мозга имеются холинергические нейроны торможения и холинергические нейроны возбуждения.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИДЕПРЕССИВНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИКЛОПРОЛИЛГЛИЦИНА И ЕГО АНАЛОГОВ

Е.В. Васильева, А.А. Абдуллина, Е.А. Кондрахин, К.Н. Колясникова, Г.И. Ковалёв
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

Цикло-L-пролилглицин (ЦПГ) был синтезирован в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, там же обнаружилось, что он является эндогенным веществом в мозге. Впоследствии были синтезированы структурные аналоги ЦПГ: цикло-L-пипеколилглицин (ГЗК-001), (S)-тетрагидро-2Н-пирроло[1,2-е]имидазол-1,3-дион (ГЗК-002). У ЦПГ и его аналогов нами была обнаружена антидепрессивноподобная активность. Цель: изучить влияние ЦПГ, ГЗК-001, ГЗК-002 (1 и 2 мг/кг/сутки) на глутаматные, ГАМК- и 5HT2A-рецепторы в мозге мышей линии BALB/c. Исследования проводили на самцах мышей линии BALB/c массой 25-30 г. Животным в течение 2 недель один раз в сутки в/б вводили физраствор и изучаемые вещества, затем мышей декапитировали, выделяли структуры мозга. Радиолигандным методом определяли влияние ЦПГ и его аналогов на характеристики

связывания [3H]MK-801, [3H]-LY354740, [3H]SR95531, [3H]Баклофен, [3H]Кетансерин с NMDA-, mGluII-, ГАМКА-, ГАМКВ-, 5HT2A-рецепторами, соответственно. ЦПГ и его аналоги не влияли на специфическое связывание меченых лигандов рецепторов in vitro во всём интервале концентраций (10-10-10-4 М), что говорит об отсутствии прямого взаимодействия изучаемых соединений с NMDA-, mGluII-, ГАМКА-, ГАМКВ-, 5-HT2A-рецепторами, величины IC50 были >100 мкмоль/л. В условиях ex vivo под влиянием ЦПГ и его аналогов в обеих дозах величины Kd всех рецепторов оставались неизменными. Плотность (Bmax) NMDA-рецепторов в гиппокампе уменьшалась под действием ЦПГ в дозе 2 мг/кг/сутки на 22%, а под влиянием ГЗК-001и ГЗК-002 в этой же дозе увеличивалась на 20% и 15% ($p<0.05$,t-test). Количество мест связывания mGlu-рецепторов гиппокампа не изменялось после введения ЦПГ и его аналогов при обеих дозах. Плотность ГАМКА-рецепторов в коре повышалась в результате введения ЦПГ в дозе 1 мг/кг/сутки на 36%, а под действием аналогов ЦПГ снижалась на 37 и 40% (ГЗК-001; 1и 2 мг/кг), на 33% (ГЗК-002 обе дозы) ($p<0.05$,t-test). Плотность ГАМКБ-рецепторов в коре не изменялась под влиянием ЦПГ, но повышалась после введения аналогов: на 46 и 27% (ГЗК-001; 1и 2 мг/кг), на 25 и 71% (ГЗК-002; 1и 2 мг/кг) ($p<0.05$,t-test). ЦПГ в этих дозах снижал плотность 5-HT2A-рецепторов в стриатуме на 24 и 28% ($p<0.05$, t-test), аналоги ЦПГ в обеих дозах оказались неэффективными в отношении данных рецепторов.

СПЕЦИФИКА АКТИВАЦИИ Trk-СИГНАЛИНГА ДИПЕПТИДНЫМИ МИМЕТИКАМИ ОТДЕЛЬНЫХ ПЕТЕЛЬ НЕЙРОТРОФИНОВ

Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

Нейротрофины (НТ) контролируют выживаемость, развитие и функционирование нейронов, взаимодействуя с Trk рецепторами и активируя сигнальные каскады PI3K/AKT, MAPK/ERK, PLC-γ, которые опосредуют различные физиологические эффекты. Среди НТ наиболее изучены NGF и BDNF, установлена их ключевая роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и депрессии. Полноразмерные НТ фармакологически непригодны не только по фармакокинетическим параметрам, но и из-за наличия побочных эффектов, гиперальгезии, катастрофической потери веса, стимуляции канцерогенеза. Показано, что гиперальгезия, вызванная NGF, требует активации MAPK, а антиапоптотические свойства НТ связаны с AKT. НТ представляют собой симметричные гомодимеры, имеющие экспонированные наружу 3 петли (1, 2, 4). Нами предложена гипотеза о возможности специфической активации пострецепторных сигнальных путей разными петлями НТ, фармакофорами которых являются центральные фрагменты их бета-изгибов. С целью подтверждения гипотезы мы сконструировали и синтезировали гомодимерные дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF. При конструировании сохранялся центральный дипептидный участок бета-изгиба, предшествующий а.о. заменялся на его биоизостер, димеризацию проводили по С-концам. В опытах *in vitro* и *in vivo* установлено, что миметик 4-й петли NGF (ГК-2) увеличивает активность AKT, тогда как миметик 1-й петли NGF (ГК-6) как AKT, так и ERK. Миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) стимулирует AKT, а миметик 2-й петли BDNF (ГТС-201) – ERK. Миметик 4-й петли BDNF (ГСБ-106) активирует оба сигнальных пути. В опытах *in vivo* показано, что миметики, активирующие оба каскада, близки по своим эффектам соответствующим нативным нейротрофинам. ГК-6 обладал нейропротективной, дифференцировочной активностью и снижал порог болевой чувствительности у крыс. Для ГСБ-106 была выявлена антидепрессивная активность, свойственная BDNF. Соединение ГК-2, обладая выраженной нейропротективной активностью, не влияло на дифференцировку и не вызывало гиперальгезии, в то время как ГСБ-214 и ГТС-201 проявляли нейропротективную, но не антидепрессивную активность. Ни один из миметиков не вызывал потерю веса. Таким образом, для полученных новых миметиков паттерны активации пострецепторных путей и фармакологических эффектов соответствовали выявленным у нативных НТ.

ПРОГРАММИРОВАННАЯ ГИБЕЛЬ КЛЕТОК И ИМИТАТОРЫ АПОПТОЗА КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КАРДИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

А.И Тюкавин[1], Холланд Чен[2], С.В Сучков[3,4,5], Вильям Тилли[6], Джон Айткен[7]
[1]Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия; [2]Калифорнийский университет, Дейвис, США; [3]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; [4]Национальный ядерный университет (МИФИ), Москва, Россия; [5]Американская кардиологическая ассоциация, Хьюстон, США; [6]Массачусетский технологический институт, Кембридж, США; [7]Биотехнологическая компания, Крайстчерч, Новая Зеландия

Одним из наиболее перспективных ресурсов организма для восстановления целостности миокарда после ишемического повреждения и оптимизации функций сердечной мышцы в процессе старения являются резидентные кардиальные стволовые клетки, а также мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (КСК, МСККМ). Механизмы их взаимодействия в целостном организме остаются неясными. Известно, что апоптоз (в отличие от некроза), одновременно с удалением необратимо поврежденных клеток, инициирует процессы, которые стимулируют пролиферацию клеток, находящихся на ранних стадиях дифференцировки. Показано, что апоптозные тела (АпТ) клеток, в том числе кардиомиоцитов, являются важным элементом системы обратной связи между интенсивностью гибели клеток и скоростью регенерации миокарда за счет стволовых клеток сердца. Представлены аргументы в пользу гипотезы, согласно которой АпТ клеток сопря-гают функции КСК и МСККМ в зонах регенерации миокарда. На поверхности АпТ расположены сигнальные молекулы, которые опосредуют хоуминг и хемотаксис МСККМ в зону поврежденного миокарда. Внутри апоптозных тел (АпТ) локализован комплекс молекул, носителей “эпигеномной памяти” о тканевой принадлежности клетки, погибшей программировано. Вероятно, что одновременно с запуском эффекторного звена апоптоза, завершающегося образованием АпТ, происходит экспрессия РНК и микроРНК, профиль которых и является “кодом” тканевой принадлежности погибшей клетки. При проникновении АпТ эндоцитозом в КСК специфический профиль транскриптома вызывает экспрессию генов, определяющих направленность дифференцировки резидентных стволовых клеток миокарда. Поступающие из кровотока в миокард МСККМ обеспечивает целевую доставку факторов роста и цитокинов, необходимых для поддержания пролиферации КСК. Можно полагать, что эта гипотеза справедлива не

только в отношении сердца, но и других органов и тканей. Идентификация эффекторов регенерации в АпТ открывает перспективу получения природоподобных фармакологических агентов – имитаторов апоптоза, восстанавливающих миокард после ишемических повреждений сердечной мышцы и при старении за счет направленной дифференцировки кардиальных стволовых клеток и стимуляции пролиферации коммитированных клеток паракринными факторами мезенхимальных стволовых клеток костного мозга.

БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*TANACETUM VULGARE*) КАК ИНГИБИТОР ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА *IN VITRO*

И.В. Черных, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, А.С. Есенина, М.М. Градинарь, Е.Е. Кириченко, П.Ю. Мыльников, А.С. Бирюкова
Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Р-гликопротеин (Pgp) – это АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, являющийся ведущей причиной множественной лекарственной устойчивости опухолей. Его ингибирование возможно использовать с целью увеличения эффективности фармакотерапии онкологических заболеваний. Цель исследования − оценить влияние полисахаридного комплекса пижмы обыкновенной (Tanacetum vulgare) (ПК) на активность Pgp in vitro. Материалы и методы. Работа выполнена на линии клеток Caco-2, гиперэкспрессирующих Pgp в лунках transwell-системы при достижении трансэпителиального сопротивления 500 мОм*см2. Активность Pgp оценивали по транспорту его маркерного субстрата – фексофенадина (150 мкмоль/л) через полупроницаемую мембрану с клетками Caco-2. Рассчитывали суммарный коэффициент потока для данного вещества. Концентрации фексофенадина в транспортной среде определяли методом ВЭЖХ с УФ детектированием при длине волны 220 нм. ПК экстрагировали 0,1 М раствором оксалата аммония на кипящей водяной бане предварительной удаления флавоноидных соединений. Проводили кислотный гидролиз целевого вещества до средней молярной массы 3,8 кДа и стандартизацию по количеству свободных карбоксильных групп и по содержанию восстанавливающих моносахаридов в пересчете на глюкозы. В качестве препарата сравнения использовался классический ингибитор ABCB1-белка – верапамил (200 мкМ). Влияние ПК на активность Pgp оценивали добавлением его в транспортную среду в концентрации 100 мкМ. В каждой серии выполняли по три повторения. Результаты. Суммарный коэффициент потока в контрольной серии (в transwell-системе содержался только фексофенадин) составил 4,02. Добавление в транспортную среду верапамила (препарат сравнения, классический ингибитор Pgp) приводило к снижению суммарного коэффициента потока на 41,0% ($p<0,05$) по сравнению с показателями контрольной серии, что свидетельствует об ингибировании Pgp. Добавление в среду инкубации ПК в концентрации 100 мкМ приводило к снижению коэффициента потока на 55,5% ($p<0,05$), по сравнению со значениями контрольной серии. При этом достоверных различий между верапамилом и полисахаридом по изучаемому показателю получено не было ($p>0,05$). Выводы. ПК пижмы обыкновенной в опытах in vitro ингибирует функциональную активность Pgp.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-315-00159 мол_а.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В БИОМЕДИЦИНЕ

В.А. Олейников[1,2], М.В. Третьяк[1], М.В. Артемьев[1,3]
[1]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; [2]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия; [3]Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь

В настоящее время в медицине все шире применяются наночастицы. Важным аспектом их использования является их действие на живые организмы. В настоящей работе рассмотрены различные типы наночастиц, как с точки зрения их физико-химических свойств, так и с точки зрения их использования для направленного воздействия на биологические ткани. На основе наночастиц разрабатываются различные системы для целевой доставки лекарственных агентов, обеспечивающих программируемое высвобождение этих агентов в области поражения и визуализации этих областей. Наиболее привлекательны для решения этих задач флуоресцентные наночастицы. На сегодняшний день разработан широкая круг флуоресцентных наночастиц, обладающих высоким потенциалом биомедицинских применениях. Разработка наноинструментов, направленных на решение конкретных задач, требует знания свойств таких наночастиц. В данной работе проведен сравнительный анализ флуоресцентных наночастиц различного типа. Рассматриваются и сопоставляются возможности и ограничения следующих типов наночастиц в различных биомедицинских применениях: флуоресцентные полупроводниковые нанокристаллы (квантовые точки); углеродные графеноподобные и алмазоподобные наночастицы; полимерные флуоресцентные наночастицы; пористые наночастицы на основе кремния; нанофосфоры. Сопоставлены оптические свойства наночастиц (спектральные диапазоны эмиссии люминесценции, экстинкция, возможности управления длинной волны излучения изменением химических и геометрических параметров наночастиц, квантовый выход, фото- и химическая стабильность, эффективность люминесценции при двухфотонном возбуждении и др.). Обсуждаются области биомедицинского применения, приводятся данные по токсичности и биодеградируемости наночастиц. Обсуждаются пути использования наночастиц для глубокого зондирования биологических тканей с использованием возбуждения и эмиссии в ИК диапазоне (двухфотонные процессы, в том числе при использовании "ап-конвертерных" наночастиц). Рассмотрены преимущества таких наночастиц в применении в фотодинамической терапии. В целом, разработка наноинструментов для медицины на основе флуоресцентных наночастиц требует понимания физико-химических свойств наночастиц различной природы. В этой работе мы попытались систематизировать и обсудить свойства наночастиц с точки зрения разработки диагностических и терапевтических наноинструментов.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 18-54-00033 и 18-04-00893).

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НАНОТЕРАНОСТИКИ

И.Н. Завестовская[1,2]
[1]Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ; [2]Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, Москва, Россия

В докладе представлены результаты, полученные коллективом Инженерно-физического института биомедицины НИЯУ МИФИ в области создания физико-химических основ эффективной платформы персонализированной медицины – Нанотераностики. Данное направление включает в себя создание новых наноматериалов и систем на их основе, получаемых инновационными методами с целью одновременной ранней диагностики и эффективного лечения онкологических и других социально значимых заболеваний. Магистральным исследовательским направлением ИФИБ является ядерная и лучевая наномедицина, не имеющее аналогов в мире и позволяющее создавать новые радиофармпрепараты и технологии лучевой диагностики и терапии на основе использования биодеградируемых наночастиц и систем на их основе в качестве агентов доставки радионуклидов и сенсибилизаторов терапий онкологических и других социально значимых заболеваний.

Представлены также результаты исследований по направлениям:

- Разработка диагностических нанозондов на основе высокоориентированных конъюгатов биосовместимых флуоресцентных наночастиц и однодоменных антител для ранней диагностики рака и визуализации опухолей in vivo.
- Разработка новых физико-химических методов для получения сверхчистых твердотельных и гибридных наноматериалов для биомедицины, обладающих свойствами биодеградируемости и биорезорбции, разработка на их основе новых щадящих методов тераностики злокачественных образований на нано-уровне.
- Новые технологии, приборы и нанофотосенсибилизаторы для диагностики и терапии.
- Новые медицинские приборы и инструменты, позволяющие проводить диагностику и терапию заболеваний с применением нанофотосенсибилизаторов.
- Методы компьютерной наномедицины. Развитие новых высокопроизводительных компьютерных методов распознавания образов для целей ранней диагностики и терапии онкологических заболеваний.

Проекты реализует интернациональный коллектив, в состав которого входят представители НИЯУ МИФИ, иностранных институтов и университетов (США, Франция, Китай и др.), институтов РАН, Институтов и предприятий Росатома и Минздрава РФ, что позволяет реализовать проект от фундаментальной идеи к производству и внедрению продукта в медицинскую практику.

ЛЮМИНЕСЦИРУЮЩИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАНОСИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ

А.А. Матюшкина[1], И.К. Литвинов[2], А.Ю. Дубовик[1], Т.Н. Беляева[2], Е.А. Леонтьева[2], Е.С. Корнилова[2], В.Г. Маслов[1], А.О. Орлова[1]
Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики; [2]Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

Разработка современных подходов к ранней диагностике онкологических и кардиоваскулярных заболеваний в первую очередь нацелена на создание агентов, которые способны диагностировать заболевание на начальной стадии. Наиболее перспективным представляется использование для этих целей многофункциональных материалов, которые способны одновременно обладать ярко выраженными магнитными и люминесцентными свойствами. Отсутствие в природе материалов, которым одновременно были бы присущи эти свойства и которые могли бы быть использованы в качестве биосовместимых агентов для диагностики заболеваний, может быть эффективно компенсировано созданием многофункциональных наносистем на основе коллоидных магнитных наночастиц и люминесцирующих полупроводниковых квантовых точек. Сегодня существует огромное число публикаций, в которых обсуждаются свойства различных магнито-люминесцирующих наносистем для диагностики и терапии заболеваний. Очевидно, что для реальных приложений такие системы должны жестко удовлетворять ряду требований. В первую очередь данные системы должны быть стабильны и полностью биосовместимы. Анализ существующих сегодня магнито-люминесцирующих систем на основе коллоидных наночастиц показал, что, как правило, такие системы проявляют ярко выраженную тенденцию к агрегации и формируют агрегаты микронных размеров или уже на стадии введения их в питательные среды, или на поверхности клеток. В связи с этим вопрос коллоидной стабильности, т.е. устойчивости наносистем к спонтанной агрегации в биологических средах, является сегодня ключевым и актуален практически для любой коллоидной наносистемы. В связи с этим представляется необходимым разработать подход, который позволяет в режиме реального времени контролировать коллоидную стабильность наносистем на этапе их формирования и введения в биологические среды. В работе на примере магнито-люминесцирующих комплексов на основе полупроводниковых квантовых точек (КТ) и наночастиц Fe3O4 (МНЧ), показано, что применение спектроскопии магнитно-кругового дихроизма позволяет в режиме реального времени получать информацию о коллоидной стабильности комплексов и о степени их намагниченности. Анализ выживаемости клеток линии HeLa показал, что комплексы КТ/МНЧ не проявляют выраженного токсического действия вплоть до концентрации 25 нМ.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ СПЕЦИФИЧНЫХ ДЛЯ «ГОРЯЧИХ ТОЧЕК» ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ГЕНОМНОЙ ДНК ЭУКАРИОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КЛАССИЧЕСКИХ И СОВРЕМЕННЫХ ПРОТЕОМНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.В. Сосин[1], И.Р. Алембеков[2], М.В. Серебрякова[3], М.А. Сосина[4], Н.А. Чуриков[2]
[1]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; [2]Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН; [3]НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова; [4]Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва, Россия

Координированная регуляция транскрипции является одной из актуальных и наиболее изучаемых тем в современной молекулярной биологии. Большинство исследований в данной области сосредоточены на изучении так называемых топологически-ассоциированные доменов (ТАД доменов) – ядерных глобулярных структур, содержащих от нескольких сотен до миллиона пар нуклеотидов, включающих один или несколько генных локусов и ограничивающих зоны действия энхансеров. Гораздо

менее изученным типом хромосомных доменов являются форум-домены, представляющие собой области координированного геномного сайленсинга и активации транскрипции. Форум домены имеют размер от 150 до до 300 тысяч нуклеотидных пар и характеризуются наличием горячих точек двунитевых разрывов, расположенных на их концах. Известно, что концевые области форум-доменов (FT, forum termini) обладают рядом интересных свойств: способны специфично связываться с ядерными белками, содержат консенсусные последовательности для взаимодействия с белками вовлеченными в РНК-интерференцию, а также участвуют в дистантных внутри и межхромосомных взаимодействиях.

Целью данного исследования было идентифицировать белковые компоненты, специфично взаимодействующие с концевыми областями форум-доменов человека и дрозофилы в области горячих точек двунитевых разрывов.

Мы использовали RAFT подход для выделения концевых областей форум-доменов и тандемную квадрупольную масспектрометрию для тотального скрининга всех белков специфически взаимодействующих с FT. Наряду с данным подходом были использован и классический MALDI-ToF-ToF при помощи которого были идентифицированы наиболее широко представленные в образцах белки. Нами было обнаружено, что FT-специфичные белки можно разделить на три функциональные группы: белки, участвующие в формировании и репарации двунитевых разрывов ДНК, структурные белки, отвечающие за трехмерную организацию хроматина и белки, относящиеся к категории транскрипционных факторов. Также нами выдвинуты предположения относительно того, как именно обнаруженные белки могут быть вовлечены в координированную регуляцию экспрессии внутри форум-доменов.

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ВАЖНЫХ ДЛЯ ТРАНСЛОКАЦИИ БЕЛКОВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

П.Е. Волынский[1], А.М. Гаврилина[1,2], Д.Е. Нольде[1], Р.Г. Ефремов[1,2,3]
[1]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; [2]НИУ [2]Высшая школа экономики»; [3]Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет, Москва, Россия

Функционирование многих белков, обладающих стабильной пространственной структурой в воде, часто связано с их переносом в клетку или из нее через липидную мембрану. Помимо белков, которые преодолевают такой барьер с помощью различных вспомогательных систем (например, транслоконов, мембранных переносчиков), некоторые белки способны спонтанно внедряться в мембрану с последующим проходом и рефолдингом на противоположной стороне липидного бислоя. Наиболее часто такое поведение присуще токсинам. При прохождении через мембрану белки сильно меняют свою пространственную структуру, адаптируясь к гидрофобному окружению. Исследование пространственных перестроек водорастворимых белков в мембране экспериментальными методами затруднено в связи с высокими скоростями процесса перехода и сложностями изучения белков в мембранном окружении. С другой стороны, времена этих процессов слишком велики для эффективного использования молекулярной динамики в системах белок-мембрана. Альтернативным решением является исследование изменения структуры белка в денатурирующих растворителях, имитирующих мембранное окружение (например, смеси хлороформ-метанол). Поведение белка в таких растворителях позволит предсказать последовательные изменения структуры при взаимодействии с мембраной. Кроме того, это позволяет выделить структурные домены, устойчивые к изменению окружения. Использование этой информации при моделировании взаимодействия белков с мембраной в крупнозернистом приближении позволяет наблюдать структурные перестройки в белках, вызванные влиянием мембраны. В работе исследован мембраноиндуцированный рефолдинг каталитических субъединиц природных токсинов рицина и вискумина. Исследование осуществляли посредством длительных расчетов молекулярной динамики в денатурирующих условиях. Кроме того, для исследуемых белков проанализировано изменение взаимодействия с мембраной с использованием конформационного поиска методом Монте-Карло и молекулярной динамики в крупнозернистом представлении. Изучение структурных перестроек в белках при изменении окружения и анализ изменений внутрибелковых контактов, позволил лучше понять работу токсинов. Кроме того, полученные результаты могут быть использованы при разработке белков, способных самопроизвольно проникать в цитоплазму.

БЛИЖНЕ-ИНФРАКРАСНЫЕ МАРКЕРЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ФИТОХРОМОВ С ХРОМОФОРАМИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФИТОХРОМОВ

Олеся В. Степаненко[1], Ольга В. Степаненко[1], А.В. Фонин[1], О.Г. Шпиронок[1], И.М. Кузнецова[1], К.К. Туроверов[1,2]
[1]Институт цитологии РАН; [2]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Биомаркеры на основе бактериальных фитохромов с BV в качестве хромофора, спектры поглощения и флуоресценции которых попадают в окно оптической прозрачности биологических тканей, широко используются в клеточной биологии и биомедицине. Однако квантовый выход флуоресценции BV в составе этих биомаркеров не превышает 14.5%. Актуальной остается задача получениz биомаркеров с более высоким квантовым выходом. Для решения этой задачи мы использовали в качестве хромофора линейный тетрапиррол фикоцианобилин (PCB), не являющийся природным лигандом бактериальных фитохромов. Анализ спектральных свойств комплексов апобелка iRFP713, созданного на основе бактериального фитохрома RpBphP2 из Rhodopseudomonas palustris, и его мутантных форм с различной локализацией и количеством цистеиновых остатков, способных связывать хромофор ковалентно, с PCB показал, что они имеют более высокий квантовый выход по сравнению с соответствующими комплексами с биливердином (BV). Мы полагаем, что это связано с уменьшением подвижности D-кольца PCB, встроенного в карман GAF-домена белка. Показано, что в комплексе iRFP713/PCB хромофор присоединен ковалентно через остаток Cys15 и находится в 15Z-конфигурации. Комплекс iRFP713/PCB имеет спектры поглощения и флуоресценции с максимумами при 675 и 700 нм соответственно, несмотря на то, что образование ковалентной связи между атомом серы Cys15 и атомом C31 PCB должно приводить к коротковолновому сдвигу спектров. Эти данные свидетельствуют о существовании неустановленного механизма спектральной настройки фоторецепторов, который также реализуется в бактериальном фитохроме AM1_5894 из цианобактерии Acaryochloris marina и, возможно, в ряде цианобактериофитохромов. Квантовый выход

комплексов iRFP713/V256C/PCB и iRFP713/C15S/V256C/PCB, спектры поглощения и флуоресценции которых имеют максимумы примерно при 646 и 667 нм, составляет 50 и 45%, что превышает значение кватнового выхода разработанных на данный момент ближне-инфракрасных биомаркеров. Белки iRFP713/V256C и iRFP713/C15S/V256C обладают в 4 раза большим сродством к PCB по сравнению с BV, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных биомаркеров для применения *in vivo*. *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 18-75-10115.*

НОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ НАНОБИОСТРУКТУРЫ ТИПА «ЯДРО-ОБОЛОЧКА» ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

И.С. Васкан[1,2], А.В. Залыгин[1,3], Д.О. Соловьева[1], Е.Ю. Корчагина[1], Н.В. Бовин[1], В.А. Олейников[1,3]
[1]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН; [2]Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет); [3]Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", Москва, Россия

Развитие нанотехнологий за последние десятилетия создало условия для их применения в медицине. Препараты, основанные на разработках биомедицинского применения наночастиц, в будущем станут более эффективной альтернативой в лечении тяжелых заболеваний, в первую очередь онкологических. Одной из наиболее перспективных платформ для создания таких препаратов являются наноструктуры типа «ядро-оболочка». Для достижения высокой эффективности к соединениям, образующим такие структуры предъявляются особые требования. Во-первых, они должны самособираться в растворе в унифицированные биосовместимые наночастицы определенной формы и размера. Во-вторых, «оболочка», образованная гидрофильной частью соединений, должна как стабилизировать всю структуру, исключая возможность преждевременного высвобождения вещества, содержащегося в ядре так и обеспечивать необходимое время циркуляции наночастиц в кровотоке. В то же время, для достижения высокой избирательности доставки активного вещества к клетке-мишени, и, следовательно, низкой токсичности, исходные соединения должны содержать высокоспецифичные лиганды к рецепторам на поверхности клетки-мишени. В предыдущей работе [1] нами были предложены новые гибридные молекулярные инструменты, позволяющие создавать такие структуры и исследованы их структурные характеристики. В данной работе используются методы атомно-силовой и конфокальной микроскопии, динамического рассеяния света и молекулярной динамики для *in vitro* исследования таких наноструктур на предмет эффективности загрузки активным веществом (доксорубицин), их устойчивости к разведению, что играет критическую роль в стабильности структур при попадании в кровоток, поиску оптимальной плотности лиганда и участков, образующих «оболочку» что способствует увеличению эффективности доставки и высокоспецифичному взаимодействию с рецептором, а также минимизирует взаимодействие с белками сыворотки крови. Полученные результаты демонстрируют возможности применения предлагаемых наноструктур в качестве систем доставки лекарств. *Работа выполнена при поддержке проекта РНФ № 19-14-00171. И.С. Васкан благодарит РФФИ, грант № 17-00-00394.*

1. Vaskan I.S., Solovyeva D.O., Chistyakov A.A., Efremov R.G., Volynsky P.E., Shtykova E.V., Korchagina E.Yu., Mochalov K.E., Bovin N.V., and Oleinikov V.A. Neoglycolipids Micelle-like Structures as a Basis for Drug Delivery Systems. – KnE Energy & Physics, 2018, 3 (2), 519-527. DOI 10.18502/ken.v3i2.1860.

МЕТОДЫ ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

О.А. Воронина[1], В.А. Олейников[2], С.Ю. Зайцев[1,3]
[1]МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина, Москва, Россия; [2]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия; [3]ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, Дубровицы, Россия

Физиолого-биохимические методы исследования биологических жидкостей животных на сегодняшний день занимают все большее место для оценки состояния здоровья и потенциала продуктивности животных. Одним из оригинальных методов для этой цели является измерение динамического поверхностного натяжения (ДПН) сыворотки крови животных. Значения ДПН закономерно изменяются в соответствии с временем «существования» поверхности (от 0,01 с до 10000 с) и зависят от особенностей процессов адсорбции поверхностно активных веществ (ПАВ) сыворотки крови на границе раздела жидкость/воздух. В работе с сывороткой крови крупного рогатого скота нами были использованы два взаимодополняющих метода исследования: метод максимального давления в пузырьке – для фиксации коротких времен существования поверхности раздела фаз (от 0,01 с до 100 с) и метод висящей капли – для оценки адсорбции ПАВ при существовании поверхности раздела от 10 с до 10000 с и более. В результате работы были получены следующие усредненные значения ДПН: $\sigma 0$ 72,98±042 мН/м, $\sigma 1$ 73,15±0,63 мН/м, $\sigma 2$ 61,12±0,29, $\sigma 3$ 47,84±1,32 мН/м для коротких и средних времен «существования» поверхности раздела. Для больших времен «существования» поверхности раздела σp (величина равновесного поверхностного натяжения) составила 46,62±1,39 мН/м. На основании полученных данных становится возможным более полное описание процессов адсорбции ПАВ, содержащихся в сыворотке крови на межфазной границе, что имеет не только прикладное, но и фундаментальное значение. Кроме того, впервые обнаружена корреляция между ДПН и основными биохимическими показателями сыворотки крови крупного рогатого скота. *Данная работа поддержана проектом РФФИ № 18-016-00207.*

ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ НАНОЗОНДЫ С ОДНО- И ДВУХФОТОННЫМ ВОЗБУЖДЕНИЕМ НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТОВ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ НАНОПЛАСТИН С БИОЛОГИЧЕСКИМИ МОЛЕКУЛАМИ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ

С.В. Сизова[1], А.О. Шепеляковская[1], А.Г. Ламан[1], Ф.А. Бровко[1], М.В. Артемьев[2], В.А. Олейников[1,3]
[1]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия; [2]НИИ физико-химических проблем Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь; [3]Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Москва, Россия

К настоящему времени активно развиваются новые методы синтеза, позволяющие получать флуоресцентные нанокристаллы в форме нанопластин. Это позволяет сформулировать новый подход к созданию нанозондов нового типа основанный на использовании уникальных свойств полупроводниковых нанопластин селенида кадмия, а именно высокого коэффициента двухфотонного возбуждения фотолюминесценции. Значение коэффициента на два порядка превышают значение коэффициента двухфотонного возбуждения существующих органических красителей, что открывает возможности создания новых технологий формирования нанобиоструктур (нанозондов) для визуализации различных биологических объектов. Использование квантовых нанопластин в составе коньюгатов для специфического связывания с белками в биологических образцах позволит существенно увеличить соотношение сигнал/шум при визуализации распределения белков в биологических образцах за счет значительного уменьшения уровня автофлуоресценции биологических молекул при возбуждении фотолюминесценции ИК-лазером, т.к. коэффициент двухфотонного возбуждения люминесценции биологических молекул значительно меньше, чем для квантовых нанопластин. В настоящей работе представлены результаты разработки методов синтеза нанопластин состава CdSe/ZnS структуры ядро/оболочка с регулируемым зарядом поверхности. В качестве биологического объекта выбран белок YB-1, обладающий значительным диагностическим и терапевтическим потенциалом. Получены моноклональные антитела против YB-1 методом гибридомной технологии, проведена модификация выделенных антител флуоресцентными красителями, исследована их активность. Разработаны способы получения конъюгатов нанопластин с моноклональными антителами против YB-1. Активность полученных конъюгатов подтверждена методом проточной цитофлуориметрии. Анализ взаимодействия конъюгированных с квантовыми нанопластинами моноклональных антител против белка YB-1 с клетками J774 и полученные гистограммы подтверждают эффективность методики конъюгации нанопластин с антителами, при этом моноклональные антитела не теряют своей функциональности. Можно ожидать, разрабатываемые нанозонды позволят существенно повысить чувствительность детекции по сравнению с существующими на данный момент флуоресцентными нанозондами. Возбуждение в ИК диапазоне позволит использовать такие нанозонды для изучения биологических объектов на большей глубине, используя "окно прозрачности" биологических тканей. *Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-54-00033 Бел_а.*

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СПОРТСМЕНОВ

С.Г. Кривощеков, Н.В. Балиоз, Ю.В. Боброва
Институт физиологии и фундаментальной медицины, Новосибирск, Россия

Исходя из постулата, что для увеличения физиологических резервов кровообращения, дыхания и энергообмена важна скоординированная деятельность: легких, сердца, сосудов, а также транспорта кислорода можно предположить, что для спортсменов высокого класса характерно совершенствование механизмов комплексной регуляции газообмена, в которых задействованы хемореактивные свойства, вегетативная регуляция, обусловленные, в том числе, особенностями темперамента. Цель исследования – изучение индивидуально-типологических особенностей адаптивных реакций спортсменов циклических видов спорта, различного уровня спортивной подготовки в ответ на гипоксический и гиперкапнический стресс. Испытуемые – пловцы и бегуны (все мужчины) от 18 до 23 лет, высокого и среднего спортивного уровня (мастера спорта и разрядники). Для оценки черт темперамента испытуемые заполняли анкеты: CTAI (Спилбергер–Ханин), FCB-TI (Стрелау – русская версия). Регистрация кардиореспираторных параметров проводилась на эргоспирометрической системе Oxycon Pro@ (Erich Jaeger). Пловцы подвергались отдельным воздействиям: а) плавно нарастающей (с 20,9 до 10% O2) гипоксии в течение 25 минут, б) плавно нарастающей гиперкапнии (дыхание в ограниченном пространстве) в течение 25 минут. Бегуны подвергались острой (10% O2) гипоксии в течение 10 минут. На всех этапах эксперимента записывалась вариабельность сердечного ритма (ВСР). Для пловцов-мастеров по сравнению с разрядниками характерно снижение реакции сердца на гипоксию и снижение чувствительности к изменениям парциального давления кислорода в альвеолярном газе. В то же время пловцы высокой спортивной квалификации совершенствуют механизмы межсистемной интеграции, что обеспечивает повышение "точности" физиологической корректировки изменений вентиляторных и сердечных реакций на гипоксические и гиперкапнические эффекты. У бегунов высокого класса также отмечается повышение "точности" установки газообменной регуляции на внутреннюю гипоксическую гиперкапнию. Кластеризация характеристик темперамента по индивидуальным особенностям указывает на интегративную связь определенных черт темперамента с физиологическими реакциями на тревожные раздражители (в нашем случае ВСР и параметры газообмена при гипоксическом воздействии).

Адаптивные настройки чувствительности хеморецепторов к гипоксии и гиперкапнии связаны с отдельными чертами темперамента качеств, и эта интеграция усиливается в процессе спортивного совершенствования. Усиление межсистемной интеграции отражает адаптивную регулировку сердечно-дыхательной системы у спортсменов высокого спортивного уровня. Ключевые слова: спортсмены высокого класса, хемореактивность, кардиореспираторная система, гипоксия, гиперкапния, черты темперамента.

АДАПТАЦИЯ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Л.В. Капилевич[1,2], А.Н. Захарова[1], Е.Ю. Дьякова[1], Т.А. Кироненко[1], К.Г. Милованова[1], Ю.Г. Калинникова[1], А.А. Орлова[1], А.В. Чибалин[1,3]
[1]Томский государственный университет; [2]Томский политехнический университет, Томск, Россия; [3]Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

Исследовалось влияние беговой нагрузки на массу тела, толерантность к глюкозе и концентрацию инсулина в крови у мышей с метаболическими расстройствами. В качестве объекта исследования использовались мыши-самцы линии C57bl/6Было сформировано две группы – 1) мыши, питающиеся обычным кормом (n=36); 2) мыши, находящиеся на жировой диете (n=36). Нами была разработана специальная диета, в которой не менее 55% калоража приходится на жиры, в том числе 2/3 от указанного количества – на животные жиры. В каждой группе животных было выделено три подгруппы, по 12 мышей. 1 подгруппа – контроль – мыши, которые 16 недель находились на соответствующей диете и не подвергались физическим нагрузкам; 2 подгруппа – после 12 недель диеты мыши тренировались утром (через два часа после включения света в виварии) по 1 часу в день 6 раз в неделю в течение 4 недель, продолжая питаться по той же диете; 3 подгруппа – после 12 недель диеты мыши тренировались вечером (через час после выключения света в виварии) по 1 часу в день 6 раз в неделю в течение 4 недель, продолжая питаться по той же диете. Для нормирования нагрузки была использована беговая дорожка для мышей BMELAB SID-TM10. Принуждение к бегу осуществляется электрическим раздражением, напряжение подается на металлическую сетку, расположенную на задней стенке камеры. Тренировка проводилась в течении 4 недель с постепенным увеличением интенсивности. К 4-й неделе максимальная интенсивность составляла: 60 минут в день, скорость 18 м/мин, подъем 10 градусов. Было показано, что применяемая жировая диета приводила к формированию избыточной массы тела (45% в сравнении с контролем), формирования толерантности к глюкозе (период максимального уровня глюкозы увеличивался с 30 до 60 минут), при этом концентрация инсулина увеличивалась втрое. Физические нагрузки приводили к снижению массы тела на 15%, снижению толерантности к глюкозе (вечерние тренировки были более эффективны) и сопровождались снижением выброса инсулина вдвое.

ОЦЕНКА АДАПТИВНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИТЕЛЕЙ, ПРОЖИВАЩИХ В ГОРАХ ТЯНЬ-ШАНЯ

Г.С. Джунусова, Н.У. Сатаева, Г.С. Садыкова, С.Б. Ибраимов
Институт горной физиологии и медицины НАН КР, Бишкек, Кыргызская Республика

Жизнедеятельность человека в горах протекает на фоне влияния многих факторов. Это и гипоксия, и температура, и радиация, и влажность, а также экономико-географические характеристики горной среды, социокультурные особенности, состояние здоровья, половозрастные параметры и многое другое. Все это влияет на структуру популяции, имеющей различные механизмы адаптации. Основной целью исследования явилась оценка адаптивных механизмов у жителей горных регионов, проживающих в горах Тянь-Шаня. Объектом исследования явились горцы, проживающие на высоте 2800 м н.у.м. в горах Тянь-Шаня (200 чел). Регистрация ЭЭГ осуществлялась на 21-канальном компьютерном электроэнцефалографе-анализаторе «Энцефалан-131-10». Для анализа использовались методы компьютерной оценки спектров мощности ЭЭГ, параметры доминирующих ритмов, характер функциональной асимметрии мозга и др. Тип центральных механизмов регуляции (ЦМР) мозга определялся оцениванием роли отдельных ритмов в организации всей межволновой структуры ЭЭГ [1]. Также оценены психофизиологическое состояние личности (внимание, память, мышление, тревожность, мотивация и др.) с применением специальных психологических тестов. Статистическая обработка проводилась программой SPSS-16. В фоновой ЭЭГ у лиц с различными типами центральных механизмов регуляции мозга (ЦМР) отмечаются свои особенности. Общим является то, что в спектральной мощности (СМ) основных ритмов ЭЭГ высокие показатели СМ альфа-ритма отмечаются в затылочных и теменных зонах коры, несколько меньше в лобных и височных зонах коры, где отмечается снижение значений СМ альфа-ритма. Различием между горцами с различным типом ЦМР является то, что у лиц с I типом отмечается высокая СМ основных ритмов ЭЭГ, с преобладанием альфа-ритма, тогда как у лиц III типом ЦМР отмечается низкая СМ всех основных ритмов ЭЭГ. У горцев со II типом ЦМР отмечаются средние показатели СМ альфа-ритма ЭЭГ и они занимают промежуточное положение. В условиях высокогорья у лиц с I типом ЦМР мозга отмечается снижение доминирующей частоты альфа-ритма до 8–10 Гц, которое отмечается выраженной лабильностью. Спектральная мощность альфа-ритма повышается в затылочных зонах коры и доходит до 100–150 мкВ, отмечается также высокая СМ в правой теменной зоне до 100 мкВ, а в височных зонах СМ альфа-ритма снижается до 10–20 мкВ.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВЫСОКОШИРОТНЫХ ГЕОФИЗИЧЕСКИХ АГЕНТОВ И ЛОКАЛЬНОЙ КОНТАМИНАЦИИ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ АРКТИКИ

Н.К. Белишева
НИЦ МБП КНЦ РАН, Апатиты, Россия

Условия жизнедеятельности населения в Арктики предъявляют жесткие требования к возможностям организма, которые должны соответствовать нагрузке со стороны природной и техногенной среды. В высоких арктических широтах строение магнитосферы Земли обусловливает экстремальную вариабельность напряженности геомагнитного поля и интенсивности космических лучей (КЛ), а техногенная контаминация Северо-Западного Арктического региона привела к возрастанию детской заболеваемости на Кольском Севере на 30-40% выше средне российских значений. Для оценки состояния адаптации человека к арктическим условиям был использован такой индикатор, как степень чувствительности организма к варьирующим условиям среды, включая вариации космо- и геофизических агентов (КГФА). Высокая сопряженность динамики заболеваемости населения с вариациями КГФА указывает на снижение адаптации организма. Цель данного исследования состояла в выявлении интегральных эффектов воздействия высокоширотных КГФА и локальной контаминации среды на организм человека на

Кольском Севере. Исследование основано на сравнительном анализе характера связи между территориальной динамикой ежегодной заболеваемости детского и взрослого населения в Мурманской области (2006 – 2016 г.г.), среднегодовыми значениями геофизических индексов и территориальными особенностями локальной техногенной контаминации среды. Выявлены универсальные тенденции в синхронной модуляции заболеваемости населения болезнями системы кровообращения и новообразованиями глобальными КГФА. Показано, что территориальная динамика заболеваемости детского и взрослого населения сопряжена с вариациями КГФА, независимо от особенностей локальных загрязнений окружающей среды. Выявлены кластеры территорий на Кольском Севере с диаметрально противоположной модуляцией КГФА заболеваемости детского населения (0-14 лет) новообразованиями, болезнями эндокринной и нервной систем. Показано, что заболеваемость болезнями крови, практически, на всех территориях Кольского Севера возрастает при возрастании интенсивности КЛ. Полученные результаты показывают сложную картину интегративных эффектов воздействия высокоширотных КГФА и локальной контаминации среды на жителей Арктики. Однако высокая степень сопряженности заболеваемости детского и взрослого населения с вариациями КГФА свидетельствует о сужении диапазона гомеостатических реакций организма и снижении адаптационного резерва организма человека в условиях Арктики.

МОДУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЖИТЕЛЕЙ ПОЛЯРНЫХ ШИРОТ ВАРИАЦИЯМИ ГЕОКОСМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА ПРИМЕРЕ АРХ. ШПИЦБЕРГЕН

Н.К. Белишева, А.А. Мартынова, С.В. Пряничников, Н.Л. Соловьевская, Т.С. Завадская, В.В. Мегорский
НИЦ МБП КНЦ РАН, Апатиты, Россия

Архипелаг Шпицберген расположен в области каспа — своеобразной воронки на дневной стороне магнитосферы, с высокой изменчивостью геокосмических агентов (ГКА). В области полярного каспа регистрируются длиннопериодные магнитные возмущения (15-40 мин), частотный диапазон которых соответствуют сверхмедленным ритмам мозга. Такое воздействие может инициировать психопатические и истероидные реакции, депрессии, возбуждение, утрату бдительности, состояние измененного сознания и др. Цель исследования состояла в изучении психофизиологических эффектов воздействия ГКА на организм человека в условиях арх. Шпицберген. Исследование проводилось в 2017-2018 г.г. и включало оценку состояния сердечно-сосудистой системы; времени свертываемости крови; функционального состояния мозга; психоэмоционального состояния (опросники САН, Спилбергера Ханина, метод газоразрядной визуализации (ГРВ), длительность индивидуальной минуты). ГКА включали солнечные данные, интенсивность нейтронной компоненты вторичных космических лучей (КЛ). Проведенные исследования выявили две группы ГКА, которые модулируют функциональное состояние организма. Первая группа включает показатели солнечной активности, параметры межпланетного магнитного поля (ММП), солнечного ветра (СВ), индексы геомагнитной активности (ГМА). Эти агенты модулируют психоэмоциональное состояние и влияют на центральную нервную систему. Вторая группа агентов включает параметры ММП, СВ, характеризующие магнитогидродинамические и магнитозвуковые свойства плазмы, а также потоки протонов с энергиями >10 MeV. Эти агенты ассоциированы с модуляцией соматических функций организма, регулируемых автономной нервной системой. В области полярного каспа эти агенты напрямую или опосредованно модулируют мощность и соотношение частотных составляющих сердечного ритма, артериальное диастолическое давление, частоту сердечных сокращений, время свертываемости крови. Интенсивное освоение Арктики диктует необходимость эффективных прогнозов психоэмоционального состояния полярников для снижения рисков, обусловленных «человеческим фактором». Данное исследование может внести вклад в разработку долговременных прогнозов психоэмоционального и психофизиологического состояния организма человека в условиях арктических широт.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА В АРКТИКЕ

Е.Р. Бойко
Институт физиологии ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр УрО РАН», Сыктывкар, Россия

У человека в Арктике развивается комплекс адаптационных реакций в ответ на воздействие экстремальных природно-климатических факторов [Панин ЛЕ, 1979, Авцын АП, и соавт., 1985, Ткачев АВ, и соавт, 1992; Максимов АЛ, 1993; Бойко ЕР, 1994], Среди таких раздражителей: низкие температуры, фотопериодика, гелиогеофизические факторы, особенности рациона и воды, психосоциальный дискомфорт. Адаптивные изменения затрагивают дыхательную, сердечнососудистую, эндокринную системы, перестраивается обмен веществ, что в итоге ведет к снижению физиологических резервов организма и ускорению развития ряда специфических патологий. Отечественные авторы процесс адаптации к воздействию комплекса факторов Арктики разделяют на отдельные, последовательно сменяющиеся стадии, а сами адаптивные механизмы, как врожденные, так и приобретенные, требуют для своего развития довольно длительного времени. Длительность фаз адаптации варьирует в зависимости от сезона, генетических особенностей организма. Для мигрантов основополагающим является понятие «северного стажа», который определяет стадию адаптации их организма к проживанию в Арктике. У лиц, родившихся на Севере, важна длительность исторического проживания – состояние адаптированности достигается через 10-12 поколений. В основе адаптивных процессов у человека на Севере лежит перестройка эндокринного профиля, реализующаяся в трансформации метаболических путей, и наиболее существенные изменения происходят со стороны липидного обмена. Установлена активизация свободнорадикальных процессов, активизация метаболизации жирных кислот и изменение жирнокислотного профиля у северян, меняется метаболизм сывороточных липопротеидов и ряд других механизмов. У мигрантов изменения липидного обмена служат основной причиной формирования сердечнососудистой патологии – это основная причина заболеваемости у малоадаптированных контингентов. У аборигенного населения основная причина заболеваемости – инфекционная патология, онкология, алкогользависимые состояния. Таким образом, подходы к обеспечению здоровья в разных группах населения Севера имеют различия, и обусловлены длительностью проживания в условиях влияния экстремальных факторов среды.

АДАПТАЦИЯ ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИКИ

Т.А. Фишер
ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН, Тюмень, Россия

Актуальность: Дети коренных малочисленных народов Крайнего Севера обучаются в системе школ-интернатов. Существует мнение, что это может приводить к нарушению процессов физиологической и психологической адаптации. Цель – оценить уровень адаптационного напряжения у подростков этнической группы «лесные ненцы». Материал и методы исследования. Обследованы подростки 15-16 лет: 1 группа (n=18) вынужденные обучаться в школе-интернате; 2 группа (n=13) проживают в семьях с родителями. Исследование проведено в три этапа: 1 этап – за 30 минут до начало основного исследования был проведен тест Люшера, как индикатор психоэмоционального и стрессового состояния; 2 этап – измерение функциональных показателей. Получены некоторые показатели иммунной (ИЛ-4, ИНФ-γ), и эндокринной систем (кортизол, серотонин, нейропептид). Был проведен тест Динера для диагностики стресса на личностном уровне. 3 этап – оценка динамики стрессового состояния. Результаты. Установлено, что у подростков 1 группы после проведенного исследования возрастает характеристика по интегральным показателям «Автономность». Во 2 группе изменяется уровень стресса с преобладанием тонуса симпатической НС и выраженной непродуктивной нервно-психической напряженностью. При расчете индекса Кердо наблюдается симпатикотония в обеих группах. Что касается психологического аспекта адаптации на личностном уровне, то у подростков 1 группы представление о благополучной жизни более высокое. При этом в обеих группах отмечается увеличение уровня кортизола от референтных значений. Установлены корреляционные связи: уровень ИЛ-4 коррелирует с показателем «Суммарное отклонение» (r= 0,431; p=0,028), уровень нейропептида коррелирует с показателями «Концентричность» (r= 0,467; p=0,014) и «Баланс вегетативной нервной системы» (r= 0,410; p=0,034). Таким образом, подростки, проживающие в урбанизированном центре в семьях с родителями, отреагировали на ситуацию умеренного стресса состоянием повышенного напряжения по отношению к подросткам проживающие в школе-интернате. При этом у подростков обеих групп наблюдается симпатикотония и увеличение уровня кортизола. *Работа выполнена по госзаданию. Программа IX.133.1. Проект: IX.133.1.4.*

НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ РАЗЛИЧНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП МАГАДАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.П. Бартош, О.П. Бартош
Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, Магадан, Россия

Подвижность нервных процессов является одним из показателей психофизиологического развития детей, определяет скорость центральной переработки информации и характер стрессоустойчивости к изменяющимся условиям среды. Высокая психическая ригидность может являться фактором риска развития психодезадаптацонных заболеваний, в том числе школьной дезадаптации. Цель – исследование нейродинамических показателей и психической ригидности подростков разных этносов, проживающих в отдаленном поселке Эвенск Магаданской области. Обследовано 123 мальчика 14-15 лет: 58 из числа аборигенной популяции (коряки, эвены) и 65 уроженцы-европеоиды. Нейродинамические особенности оценивали с помощью регистрации показателей простых и сложных сенсомоторных реакций («НС-ПсихоТест», «НейроСофт», Иваново). Психическую ригидность в структуре личности определяли Томским опросником ригидности (Залевский Г.В., 2007). Установлено, что латентный период времени простой и сложной зрительно-моторной реакции (ПЗМР и РВ) у подростков аборигенной популяции значимо выше (p<0,05), чем у сверстников европеоидов (282±11 мс и 257±5; и 434±8,39 и 398±7,11 мс, соответственно). Среднее значение ПЗМР аборигенов превышало среднеширотные возрастные нормы (273 мс) (Мантрова И.Н., 2007). Большое количество ошибочных реакций (4-10 ошибок) на подачу дифференцировочного сигнала реакции выбора допустили 37 % мальчиков-аборигенов и 32 % подростков из числа европеоидов. Более 60 % мальчиков-аборигенов и 39 % европеоидов Эвенска демонстрировали высокую психическую ригидность как состояние. Такие подростки наиболее склонны к фиксированным формам поведения, неадекватным реакциям на неожиданные раздражители в состоянии стресса и утомления. В группе аборигенов выявлена положительная корреляционная связь между показателями нейродинамики и психической ригидности (r=0,36-0,38, p<0,05). Такие свойства нервной системы, как инертность и уравновешенность определяют выраженность психической ригидности в структуре личности. Таким образом, у подростков-аборигенов, по сравнению со сверстниками-европеоидами, меньшая подвижность нервной системы, относительно низкое текущее функциональное состояние центральной нервной системы и большие проявления психической ригидности, что негативно влияет на эффективность психофизиологической адаптации.

РАБОТОСПОСОБНОСТЬ РАБОТНИКОВ ГОРНОРУДНОГО ПРОИЗВОДСТВА, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ОСОБЕННОСТЯМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

А.А. Мартынова, С.В. Пряничников, Н.К. Белишева
НИЦ медико-биологических проблем адаптации человека в Арктике – филиал ФИЦ Кольский научный центр РАН, Апатиты, Россия

Одним из важнейших факторов, формирующим здоровье человека в трудоспособном возрасте, являются условия труда. Особенно это касается работников горнорудного производства, чьи профессии связаны с интенсивным воздействием факторов рабочей среды и трудового процесса, обусловливающих высокий риск травматизма и нарушения здоровья. В данном докладе было рассмотрено функциональное состояние организма работников горнорудного производства Мурманской области, занятых добычей лопаритовой руды подземным способом, и ее переработкой в наземных условиях. Было показано влияние условий труда на проявление вегетативной дисфункции в регуляции вариабельности сердечного ритма (ВСР) у работников предприятия. Эта дисфункция проявляется в повышении индексов напряжения, в более раннем истощении адаптационных резервов относительно группы сравнения, в снижении суммарного вегетативного влияния на сердечной ритм и в увеличении вклада симпатического звена регуляции в ВСР. Высокий вклад VLF компоненты в спектральный диапазон ВСР у исследуемого контингента свидетельствует о гиперадаптивном состоянии организма работников предприятия, следующей стадией которого

является срыв адаптации и высокая степень уязвимости к воздействующим факторам среды. Было установлено, что в группе лиц до 45 лет, наиболее уязвимыми являются работники, занятые на подземных работах. В группе лиц старше 45 лет, существенных различий между работниками занятых на добыче и переработке руды выявлено не было. Было отмечено, что по некоторым показателям ВСР работников занятых на добыче и переработке руды в возрасте до 45 лет были характерны значения присущие старшей возрастной группы. Было отмечено, что больше всего изменений в гемодинамике наблюдается в группе старше 45 лет у работников руководящего состава, связанного с высокой персональной ответственностью за производство.

ХРОНОТИП И ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ ГЕНОМА У ШКОЛЬНИКОВ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

Д.А. Петрашова, С.Н. Коломейчук, Р.Е. Михайлов
ФИЦ Кольский научный центр РАН, Апатиты, Россия

Проживание на Крайнем Севере связано с особенностями светового режима – полярная ночь/полярный день, что может нарушать выработанный тысячелетиями циркадианный ритм у человека. Выявление проблем сна среди школьников особенно важно для эффективной профилактики нарушений сна. Проведенные ранее исследования у школьников из Республики Карелия показали зависимость продолжительности сна от возраста и ранние признаки десинхроноза между биологическими часами (Kolomeichuk, 2016, 2017). Исследование направлено на изучение хронотипа, характеристик сна и уровня дестабилизации генома у школьников старшего возраста, проживающих за Полярным Кругом. В исследовании приняло участие 77 школьников (15–17 лет) из г. Апатиты Мурманской области. Школьники дали информированное согласие. Интервьюирование проводилось с использованием специально разработанного опросника на наличие вредных привычек, медикаментозного лечения, флюорографического и/или рентгенографического обследования, условий режима дня и питания. Психологическое тестирование: типовая карта САН и тест тревожность по Спилбергеру–Ханину. Оценка хронотипа проводилась по тесту MEQ-SA. Дестабилизоации генома оценивалась по стандартному микроядерному тесту на клетках буккального эпителия. Методом ПЦР из буккального эпителия выделяли полиморфные варианты генов ACE, CLOCK и PER3. Достоверность различий в группах оценивали с помощью критериев $\chi 2$ и Манна–Уитни, уровень значимости $p<0,05$. Анализ временной активности по тесту Хорне–Остберга показал, что наибольшая часть детей имела промежуточный хронотип (56%). По результатам генотипирования по маркеру VNTR гена PER3 у 14% детей отмечен генотип 5/5, который относится к утреннему хронотипу. У детей г. Апатиты происходит смещение хронотипа к более позднему, что может быть одной из причин десинхроноза и повышения риска развития различных возрастных заболеваний у северян. Наибольшая частота встречаемости клеток с различными цитогенетическими нарушениями характерна для носителей генотипов генов ACE (D/D с частотой протрузий) и CLOCK (C/C с частотой микроядер и протрузий) ассоциированных с повышенными рисками возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Наибольшая частота клеток с микроядрами была выявлена у детей с «вечерним» генотипом 4/4 полиморфного маркера VNTR гена PER3.

СИГНАЛЬНАЯ РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СРОЧНЫХ И ОТСРОЧЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

Л.Д. Лукьянова, Ю.И. Кирова, Э.Л. Германова
НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

Впервые исследованы особенности срочной и отсроченной реакции митохондриальных ферментов (каталитических субъединиц митохондриальных ферментных комплексов МФК I-V: NDUFV2, SDHA, Cyt b, COX1, ATP5A) в коре головного мозга в ответ на гипоксические воздействий разной тяжести, моделируемых в условиях *in vivo*. Установлено три типа срочной реакции митохондрий на дефицит O2: 1) активация электронтранспортной функции основной дыхательной цепи без переключения на окисление сукцината при снижении концентрации O2 в окружающем воздухе на 33%; 2) срочная компенсаторно-регуляторная смена метаболических путей окисления энергетических субстратов в дыхательной цепи: NAD-зависимого на сукцинатоксидазный (репрограммирование работы дыхательной цепи при гипоксии) при снижении содержания O2 во вдыхаемом воздухе на 50%. Данный режим оптимален для экспрессии генов адаптации и формирования срочной толерантности животных к гипоксии. 3) Одновременное повышение активности МФК II и высокого уровня SDHA, коррелирующего с высоким содержанием NDUFV2, что говорит о сукцинатзависимом восстановлении электронтранспортной функции МФК I за счет обращения цикла Кребса при снижении концентрации O2 на 60–62%. Тем не менее, в этом случае из-за нарушений на цитохромном участке, коррелирующем со снижением уровня субъединиц COX1 и ATP5A, энергетическая эффективность работы дыхательной цепи снижается, так же как и способность формировать срочные адаптивные механизмы. В условиях долгосрочной адаптации к гипоксии наблюдается постепенная утрата значимости сукцинатоксидазного окисления, одновременное постепенное восстановление электронтранспортной функции NAD-зависимого пути окисления и повышение эффективности работы МФК I. Это связано с появлением в процессе долгосрочной адаптации новых изоформ МФК I с новыми кинетическими свойствами, обеспечивающими повышение эффективность его работы в условиях высокой восстановленности пула пиридиннуклеотидов. Сохранение высокой активности МФК II в таких условиях может препятствовать этому процессу. Таким образом, митохондриальная дыхательная цепь в условиях гипоксии участвует в формировании как ранних, так и поздних адаптивных признаков, благодаря чему обеспечивается формирование системного ответа организма на дефицит кислорода.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ И ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

И.А. Журавин
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Пренатальная гипоксия, вызванная патологически протекающей беременностью, является одной из главных причин нарушения физического и умственного развития детей. Действие неблагоприятных факторов в определенные периоды беременности могут вызывать нарушение экспрессии ряда нейрональных генов и изменение программы развития мозга, приводящих к формированию нейропатологий в процессе взросления и старения. В связи с этим, изучение молекулярных основ нарушений развития в результате патологического эмбриогенеза, в том числе и в модельных экспериментах на животных, является важным условием разработки методов ранней профилактики заболеваний. В нашей модели пренатальной гипоксии самок крыс линии Вистар на 14-й день беременности (в период наибольшей пролиферации и миграции нейробластов мозга эмбрионов – будущих пирамидных нейронов коры мозга) подвергали действию гипоксии (3 часа при 7% O2) и у потомства проводили исследование структуры и биохимических характеристик ткани мозга, изменение поведения и когнитивных функций. Выяснено, что в первый месяц постнатального онтогенеза наблюдается снижение количества пирамидных нейронов энторинальной коры, связанное с действием гипоксии на пролиферацию нейробластов, а также изменение двигательных и когнитивных функций. Нарушение когнитивных функций может быть также связано с изменением пластичности нервной сети коры мозга, сокращением количества дендритных шипиков, ухудшением межклеточного взаимодействия, снижением уровня медиации, что влияет на общий уровень возбудимости и работу нейронной сети мозга. Обнаружено также снижение чувствительности к действию различных запахов, что предшествует развитию когнитивного дефицита. Выяснено, что нормализация чрезмерно повышенной активности каспазы-3 в период раннего онтогенеза и эпигенетическая регуляция измененных нейрональных генов может приводить к повышению содержания синапс-ассоциированных белков и компенсации когнитивного дефицита. Таким образом, разработанная модель пренатальной гипоксии у крыс является удобным инструментом для тестирования соединений, способных регулировать экспрессию ферментов и белков, улучшающих когнитивные функции в процессе развития. *Работа выполнена при поддержке РФФИ (19-015-00232) и госзадания (АААА-А18-118012290373-7).*

АДАПТАЦИОННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ 30-МИНУТНОЙ ГИПОКСИИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ И СОСТОЯНИЕ ФЕРМЕНТОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С РАЗНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ДЕФИЦИТУ КИСЛОРОДА

Г.Д. Миронова[1], Л.Л. Павлик[1], Ю.И. Кирова[2], Н.В. Белослудцева[1], Н.В. Хмиль[1], Э.Л. Германова[2], Л.Д. Лукьянова[2]
[1]Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино; [2]НИИ общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

У нелинейных крыс с разной исходной устойчивостью к гипобарической гипоксии (низкоустойчивые (НУ) и высокоустойчивые (ВУ) животные) изучена ультраструктура и состояние ферментов митохондрий коры головного мозга (КГМ). Исследовалось содержание каталитических субъединиц митохондриальных ферментных комплексов (МФК) I-IV и АТФ-синтазы при нормоксии и гипоксических воздействиях разной тяжести. В КГМ определяли также содержание сукцината и активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Показано, что в нормоксических условиях содержание всех исследуемых субъединиц МФК, а также АТР-синтазы в КГМ ВУ крыс было достоверно выше, чем у НУ животных. При этом активность СДГ достоверно не отличалась у сравниваемых фенотипов. В ультраструктуре митохондрий КГМ НУ и ВУ животных также имелись принципиальные различия: у НУ животных преобладали митохондрии с просветленным матриксом и неплотной упаковкой крист, в то время для КГМ ВУ животных были характерны митохондрии с плотной упаковкой крист и более тёмным матриксом. У НУ крыс количество мелких митохондрий было значительно меньше, чем у ВУ (16,9% и 65%, соответственно). Комплексные исследования ультраструктуры митохондрий и содержания каталитических субъединиц ферментов дыхательной цепи в КГМ НУ и ВУ животных в зависимости от тяжести и длительности гипоксического воздействия показали, что в условиях *in vivo* митохондрии КГМ отвечают на градуальные изменения содержания кислорода в окружающем воздухе характерными градуальными изменениями состояния митохондриальных ферментов и ультраструктуры митохондрий. Они более выражены у НУ крыс и отражают периодическую компенсаторную смену метаболических путей окисления энергетических субстратов, а также изменения эффективности работы дыхательной цепи, влияющие на степень энергизации клетки. Этот срочный адаптивный регуляторный механизм обеспечивает сохранение энергосинтезирующей функции дыхательной цепи в широком диапазоне сниженной концентрации кислорода в среде и высокой восстановленности дыхательных переносчиков. *Работа поддержана грантами РНФ № 16-15-00157 (основная экспериментальная часть) и РФФИ № 18-34-00297-мол_а (содержание и тестирование животных).*

РОЛЬ ГИПОКСИИ И ИШЕМИИ МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Н.Н. Наливаева[1,2], Э.Дж. Тернер[2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург; [2]Школа биомедицинских наук, Факультет биологических наук, Университет г Лидс, Великобритания

Согласно современным концепциям в основе патогенеза болезни Альцгеймера (БА) лежит накопление в ткани мозга токсических агрегатов амилоидного петида (Aβ), приводящее к гибели нервных клеток. Характерными морфологическими признаками БА является присутствие в нервных клетках фибриллярных клубков, состоящих из гиперфосфорилированного таубелка, а также образование внеклеточных сенильных бляшек из Aβ в комплексе с другими белками. Наиболее уязвимыми при БА являются холинергические нейроны базальных ганглиев, а также энторинальная кора и гиппокамп, откуда патологические изменения распространяются на все корковые структуры мозга, приводя к прогрессирующему нарушению памяти и жизнеде-

ятельности пациентов. Несмотря на прогресс в изучении БА все еще нет эффективных терапевтических средств ее профилактики и лечения. Тем не менее в последние годы все более обоснованным становится мнение, что в основе спорадической формы БА лежит нарушение мозгового кровообращения (ишемия мозга) и недостаток его снабжения кислородом (гипоксия). Эти патологии ведут к нарушению метаболизма белка-предшественника амилоидного пептида (Amyloid Precursor Protein, APP) и усиленному образованию Aβ в нервной ткани. Исследования на культурах клеток и животных показали, что гипоксия и ишемия приводят к активации расщепления APP по амилоидогенному пути и дефициту экспрессии и активности основных амилоид-деградирующих ферментов (АДФ) (неприлизина – НЕП, инсулин-деградирующего и эндотелин-конвертирующего ферментов). Также было выявлено, что содержание и активность НЕП существенно снижаются с возрастом в результате изменения эпигенетической регуляции его гена при участии внутриклеточного фрагмента APP (AICD) и деацитилаз гистонов (HDACs). Применение соединений, способных повышать связывание AICD с промотером гена НЕП (ингибитор HDAC вальпроат натрия, ингибиторы каспаз Z-DEVD-FMK и Ac-DEVD-CHO), и антиоксиданта эпигаллокатехингаллата приводит к повышению экспрессии НЕП в культуре клеток и мозге животных. Дальнейший поиск препаратов, способных предотвращать дефицит АДФ, вызванный старением, а также ишемией и гипоксией мозга, является перспективным направлением профилактики БА. *Выполнено при поддержке РФФИ (грант 19-015-00232) и государственного задания (АААА-А18-118012290373-7).*

HIF-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ И ПАТОЛОГИИ

Е.А. Рыбникова, О.В. Ветровой, М.О. Самойлов
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Гипоксия-индуцибельный фактор HIF является ключевым регулятором молекулярных реакций на гипоксию. Это транскрипционный фактор, контролирующий экспрессию большого числа генов-мишеней, ответственных за васкуляризацию, метаболизм глюкозы, эффективность газообмена, нейропластичность, и др. Известно, что ап-регуляция HIF-1 при хронической гипоксии обеспечивает нейропротективный эффект, способствуя поддержанию эффективности энергетического метаболизма мозга в условиях пониженного кислородного снабжения нейронов мозга. Аналогично, известные протективные способы гипоксического и ишемического прекондиционирования, повышающие толерантность мозга, способствуют активации HIF-1 и экспрессии его генов-мишеней, прежде всего таких как VEGF и эритропоетин. Таким образом, направленная активация HIF-1 может представлять собой перспективный подход к профилактике и лечению постгипоксических патологий. Однако недавно в наших исследованиях было показано, что индукция HIF-1 имеет место не только в ответ на гипоксию, но и в ответ на психоэмоциональные стрессы, при этом стойкая отсроченная активация HIF-1 сопровождает формирование пост-стрессорных патологий, таких как депрессия и ПТСР. Коррекция данного профиля активации HIF-1 в моделях психоэмоционального стресса оказывала выраженный антистрессорный эффект. Помимо этого, в последнее время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что в острый постгипоксический период несвоевременная активация HIF-1 в уязвимых нейронах может носить не про-адаптивный, а патологический характер и приводить к обширному повреждению ткани мозга. Показано, что в этом случае HIF-1 снижает активность пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы, что сопровождается снижением эффективности антиоксидантных систем мозга, формированием состояния окислительного стресса и завершается запуском нейронального апоптоза. Ингибирование HIF-1 в этих условиях оказывает нейропротективный эффект, предотвращая запуск каскада патологических событий. Таким образом, двойственная роль HIF-1 в реализации адаптивной или патологической клеточной программы требует большой осторожности при разработке HIF-опосредованных профилактических и терапевтических стратегий, основанных на применении его активаторов или ингибиторов. *Работа поддержана грантом РФФИ № 19-015-00336.*

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТЫ ТИОПЕНТАЛА НАТРИЯ КАК СЛЕДСТВИЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА МОЗГА

Ю.С. Медникова[1], М.К. Козлов[1], А.Н. Макаренко[2]
[1]Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; [2]Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Длительная регистрация электрографических показателей (ЭЭГ и ЭМГ активности, спонтанной и вызванной импульсации корковых нейронов) позволила обнаружить 3 этапа действия тиопентала натрия при его внутривенном введении кроликам в наркотической дозе. 1) на фоне действия тиопентала: 10–20 с – начало тканевой гипоксии, что тестируется по эпилептиформной активности на ЭЭГ, повышению частоты спонтанной импульсации корковых нейронов, сопровождаемой падением амплитуды их спайков. Эти эффекты связаны с экстраклеточным накоплением ионов K^+ вследствие снижения активности Na^+,K^+АТФазы. Гипоксическое состояние на 40–60 с от начала действия тиопентала несмотря на продолжающееся ограничение энергетического метаболизма замещается наркотическим состоянием (2) после блокирования энергозависимой М-холинергической реакции и регистрируется по отсутствию импульсного активационного ответа на ацетилхолин (АХ), снижению частоты спонтанной активности, прекращению активационного ответа нейронов на электрокожную стимуляцию и восстановлению амплитуды спайков. Падает спонтанная и вызванная ЭМГ активность. 3) после прекращения действия тиопентала: 10–30 мин спустя – восстановление всех электрографических показателей. Вместе с тем, к 30-ой минуте частота импульсации нейронов возрастает на 29% от первоначальной и на 24% снижается амплитуда их спайков. Через 1 ч после прекращения наркоза начинают формироваться вспышки эпилептиформных веретен, спайки большинства нейронов перестают выделяться над уровнем фона и только изредка частично восстанавливаются через 4–5 ч. Судя по спектру мощности ЭЭГ этот период сохраняется в течение многих дней. Причина постнаркотической патологии связана с возникшим на первом этапе действия наркоза значительным выбросом ионов K^+ из клеток. Наступающий деполяризационный сдвиг МП приводит к дополнительному раскрытию потенциал-зависимых K^+ каналов, к еще большему оттоку K^+ из нейронов и к еще большему смещению МП

в сторону деполяризации. Возникает самоподдерживающийся процесс, приводящий к разбалансу ионов по обе стороны мембраны. Чем дольше длится тканевая гипоксия, являющаяся следствием нарушения энергетического метаболизма на участке митохондриального ферментного комплекса 1 (Лукьянова, 1997), тем значительнее патологический постнаркотический эффект.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЗОТА И КИСЛОРОДА: ВОЗМОЖНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИИ

А.Н.Вётош[1,2,3], О.С.Алексеева[1,2]
[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН; [2]СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ; [3]Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

Молекулы азота и кислорода, входят в состав воздуха в пропорции 4:1. Они растворяются в жидких средах многоклеточных организмов и формируют газовое окружение ферментативных комплексов окислительного фосфорилирования митохондрий. При этом молекулярный кислород служит главным детерминантом клеточного метаболизма аэробов. А молекулярный азот принято считать индифферентным агентом, не участвующим в энергетических, анаболических и катаболических реакциях. Если увеличить концентрацию растворённого в цитоплазме молекулярного азота, что случается при глубоководных погружениях, то на уровне целого организма у позвоночных развивается симптоматика, сходная с системными проявлениями кислородного голодания. Можно предположить, что растворяющийся в микроокружении активных центров ферментов окислительного фосфорилирования избыток молекул азота модулирует процесс переноса электронов в дыхательной цепи, уменьшая его эффективность. Увеличение концентрации растворённого в цитоплазме молекулярного азота на фоне гипоксии усугубляет моторные, эмоциональные и когнитивные симптомы так называемого «азотного наркоза». Аналогичные эффекты регистрируются при замене в дыхательной газовой смеси молекулярного азота на более активные его аналоги – аргон и закись азота. Добавление закиси азота в нормоксическую и гипероксическую кислородно-азотную смесь уменьшает потребление кислорода у человека и млекопитающих, а также существенно отдаляет появление признаков острой формы отравления кислородом у крыс породы Wistar. Очевидно, что молекулярный азот и его более активные индифферентные аналоги способны оказывать модулирующее действие на энергетические процессы клетки, происходящие с участием кислорода.

МЕХАНИЗМЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ, ИНДУЦИРУЕМОГО ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИЕЙ

Е.И. Тюлькова[1], О.В. Ветровой[1,2], К.В. Сариева[1], В.А. Стратилов[1]
[1]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; [2]Санкт-Петербургский государственный университет, биологический факультет, кафедра биохимии, Санкт-Петербург, Россия

Пренатальная гипоксия (ПГ) является одной из основных причин патологии развивающегося мозга и оказывает неблагоприятное влияние на его дальнейшее созревание и функционирование в течение длительного времени вплоть до старения. На поведенческом уровне нами выявлено прогрессирующее с возрастом снижение способности к обучению в водном лабиринте Морриса у крыс, переживших ПГ. Показано участие эпигенетических модификаций (ацетилирование и метилирование гистонов H3 и метилирование ДНК) в патологических нарушениях мозг, вызываемых ПГ. Ранее показанная длительная гиперактивация глутаматэргической медиаторной системы мозга этих крыс с возрастом может приводить к преждевременному снижению функциональной активности нейронов. В настоящем исследовании проведена проверка гипотезы о развитии глутаматэргического дефицита в мозге крыс, переживших ПГ, и оценке его роли в нарушении способности к обучению. Для моделирования ПГ нами использована модель тяжелой гипобарической гипоксии, которой подвергали беременных самок крыс на 14-16 сутки беременности. Результаты показывают прогрессирующее уменьшение уровня глутамата в гиппокампе взрослых (3 месяца) и стареющих (18 месяцев) крыс, переживших ПГ, сопровождающееся уменьшением количества NeuN-позитивных клеток. При этом у 18-ти месячных крыс наблюдается, вероятно, компенсаторное увеличение метаботропных глутаматных рецепторов первого типа (mGluR1). У крыс, переживших ПГ, наблюдается повышенный уровень инозитол-3-фосфата и IP3 рецепторов первого типа как в 2-недельном, так и в 3-месячном возрасте, что указывает на устойчивую гиперактивацию внутриклеточного компонента mGluR1-ассоциированного сигнального пути. Потенциальным механизмом гиперактивации рецепторной части глутаматэргической системы может быть дефицит синтеза глутамата, опосредованный дисфункцией глюкокортикоидной системы. Это предположение косвенно подтверждается тем фактом, что 18- месячные животные, пережившие ПГ, демонстрируют сниженную активность глюкокортикоид-зависимого фермента, глюкозо-6-фосфатазы печени. Уровень глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе крыс, переживших ПГ также достоверно ниже контрольного. Кроме того, обнаруженные нарушения обучения компенсируются при введении агонистов глутаматных рецепторов. *Поддержано грантом РФФИ № 17-04-01118.*

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КАЛЬЦИЙ-ТРАНСПОРТИРУЮЩИХ СИСТЕМ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС С РАЗНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К ГИПОКСИИ

Н.В. Белослудцева[1], К.Н. Белослудцев[1,2], Е.Ю. Таланов[1], М.В. Дубинин[2], Г.Д. Миронова[1]
[1]Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино;[2]Марийский государственный университет, Йошкар-Ола, Россия

Известно, что ионы Ca^{2+} обладают высокой физиологической активностью. Они выполняют роль вторичного мессенджера во многих ключевых внутриклеточных процессах, а также участвуют в регуляции гибели клеток при патологиях. Показано, что условия гипоксии и окислительного стресса вызывают увеличение концентрации свободного Ca^{2+} в цитоплазме, который в дальнейшем может быть депонирован в митохондриях в ходе функционирования Ca^{2+}-транспортирующих систем. Роль этих систем в формировании резистентности клеток к дефициту кислорода и патогенезе гипоксии до сих пор остается не выясненной.

В работе были отобраны два крайних фенотипа крыс Wistar в зависимости от их устойчивости к нормобарической гипоксии (pO_2 3.1%): низкоустойчивые (НУ) животные выдерживали гипоксию не более 1-2 минут (до второго агонального вдоха); высокоустойчивые (ВУ) – 10 и более минут. Установлено, что скорость поглощения ионов Ca^{2+} митохондриями печени ВУ крыс была в ~ 1.3 раза выше таковой у НУ животных. В основе этих изменений может лежать разное соотношение субъединиц Ca^{2+} унипортера (MCU) – основного мультибелкового комплекса, ответственного за вход Ca^{2+} в митохондрии. Методом иммуноблоттинга было показано, что количество регуляторной субъединицы MiCU1 было достоверно выше у ВУ, чем у НУ крыс. Обнаружено, что параметр Ca^{2+} емкости, отражающий устойчивость митохондрий к образованию МРТ поры, был также достоверно выше у ВУ крыс, по сравнению с НУ. Как известно, открывание этой поры, происходящее при увеличении Ca^{2+} в митохондриальном матриксе, индуцирует неспецифическую проницаемость внутренней мембраны, следствием которой является падение мембранного потенциала и неконтролируемый выброс Ca^{2+}. В качестве возможных молекулярных структур, ответственных за формирование поры рассматриваются ряд белков внутренней мембраны, к которым можно отнести циклофилин Д, аденилаттранслокатор и АТФ-синтазу. В работе показано, что содержание аденилаттранслокатора и циклофилина Д в митохондриях животных исследуемых групп практически не различался. Вместе с тем, количество α-субъединицы АТФ-синтазы у ВУ животных достоверно ниже, что может объяснить более высокую резистентность митохондрий этих животных к индукторам поры.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №18-315-20011 мол_а_вед и №18-034-00297_мол-а).

УМЕРЕННАЯ ГИПОКСИЯ И ИШЕМИЯ ПРОТИВ ПОВРЕЖДАЮЩЕЙ ГИПОКСИИ И ТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССА: ГОРМОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

К.А. Баранова
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Открытие феномена прекондиционирования (умеренные дозы повреждающего фактора повышают устойчивость к действию его высоких доз) позволило рассматривать краткие эпизоды гипоксии и ишемии в качестве протективных и исследовать запускаемые ими адаптивные механизмы. В данной работе иммунохимическими методами изучали изменения уровней кортикостерона в крови и кортиколиберина в мозге крыс после прекондиционирования и последующего повреждающего воздействия. В качестве протективных применялись: умеренная гипоксия (360 Торр, 3х2 ч ч/з 24 ч) и дистантное ишемическое прекондиционирование (ишемия лапы, 3х5 мин ч/з 15 мин). В качестве повреждающих моделей – тяжелая гипоксия (ТГ: 180 Торр, 3 ч) и травматический стресс (ТС: иммобилизация 2 ч, плавание 20 мин, эфир 1 мин) с напоминающим рестрессом. Умеренные гипоксия и ишемия предотвращали постстрессорные и постгипоксические патологии. Обнаружено, что основной стресс-гормон крыс кортикостерон в отсроченный период после ТГ снижался на 60%, что предотвращалось у прекондиционированных животных. В ранний период после ТС уровень кортикостерона возрастал более чем в 3 раза, а после рестресса (триггера симптоматики стрессорного расстройства) наоборот был устойчиво сниженным. У гипоксически прекондиционированных животных содержание кортикостерона в плазме было близко к контролю, а у ишемически – достоверно повышалось после рестресса. ТГ приводила к устойчивому снижению уровня нейрогормона кортиколиберина в мозге, умеренная гипоксия перед ТГ, наоборот, вызывала его увеличение. После ТС пониженное содержание кортиколиберина обнаруживалось в гипоталамусе, тогда как в гиппокампе и неокортексе фиксировался градуальный рост, последующий рестресс стимулировал продукцию нейрогормона гипоталамусом. Прекондиционирующие воздействия изменяли паттерн экспрессии кортиколиберина в мозге на противоположный – выраженное снижение в гиппокампе после ТС и рост после рестресса, наряду с предотвращением ТС-индуцированного падения и рестресс-опосредованного роста в гипоталамусе. Таким образом, умеренная гипоксия и ишемия демонстрировали сходные тенденции в коррекции гормональных нарушений, вызванных повреждающими воздействиями, что может свидетельствовать о запуске универсальных механизмов регуляции. *Поддержано грантом РФФИ 19-015-00336*

СОПРЯЖЕНИЕ МЕМБРАННЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ В КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМАХ В УСЛОВИЯХ ВНЕШНЕЙ ГИПОКСИИ

А.А. Солдатов[1,2,3], А.Ю. Андреева[1], В.Н. Рычкова[1], Т.А. Кухарева[1], И.А. Парфенова[3]
[1]Институт морских биологических исследований им. А.О. Ковалевского РАН, Севастополь; [2]Севастопольский государственный университет, Севастополь; [3]Крымский федеральный университет, Симферополь, Россия

Исследовано в условиях эксперимента (*in vivo* и *in vitro*) влияние гипоксии (диапазон 0,57–8,17 мг O2 л-1) на функциональные характеристики ядерных эритроцитов (морские рыбы). Установлено, что для клеточных систем данного типа характерно сбалансированное угнетение мембранных и метаболических функций в условиях внешнего дефицита кислорода (эксперименты *in vivo*). Это выражалось в способности клеток поддерживать в пределах нормы внутриклеточную концентрацию АТР и трансмембранные градиенты по Na+ и K+ при низкой активности Na+, K+-АТРазы и гексокиназы. Об этом же свидетельствовал рост интенсивности флуоресценции диацетата флуоресцеина (FDA) и родамина (R123) в эритроцитарных взвесях (эксперименты *in vitro*), что отражает повышение степени поляризации внутренней мембраны митохондрий и ограничение процессов трансмембранного обмена на уровне цитоплазматических мембран клеток. При этом гипоксия не оказывала влияния на жизнеспособность ядерных эритроцитов. Флуоресценция пропидиум йодида (PI) не изменялась. В условиях гипоксии происходило закономерное изменение формы клеток. В условиях умеренной гипоксии (1,8–4,0 мгO2 л-1) объем клеток уменьшался при росте их удельной поверхности. Экстремально низкие концентрации кислорода (0,6–1,8 мгO2 л-1) оказывали прямо противоположный эффект. Удельная поверхность эритроцитов понижалась Экстремальные формы гипоксии (менее 1,8 мгO2 л-1) индуцировали рост функциональной активности ядерных структур эритроцитов. Это нашло отражение в увеличении их объема и повышении интенсивности свечения SYBR Green I. *Работа поддержана РФФИ – грант 16-04-00135а.*

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ АДАПТАЦИИ К СЕВЕРУ

А.Ю. Людинина
Институт физиологии ФИЦ Коми научный центр УрО РАН, Сыктывкар, Россия

Растущий сырьевой интерес к арктическим регионам актуализирует изучение состояние здоровья северян и способов его укрепления. Экологические факторы, такие как воздействие холода или длительные изменения диеты, влияют на клеточные реакции, например, энергетический баланс, контроль воспалительных процессов, экспрессию генов (Alfaqaan et al., 2019). Одним из механизмов метаболических перестроек у человека на Севере, является активизация в значительной степени липидных энергоносителей (Панин, 1978). Постоянное проживание в высоких широтах сопровождается изменением структуры липидного профиля сыворотки – накоплению ЛПВП, понижению уровня триглицеридов и увеличению доли ненасыщенных жирных кислот (ЖК) (Бойко, 1996). Показано, что воздействие холода стимулирует утилизацию жира (Haman et al., 2002) и вызывает изменения в текучести мембран за счет активации системы десатураз, катализирующих синтез полиненасыщенных ЖК (Alfaqaan et al., 2019). Показано различие в составе липидов и ЖК плазмы крови у разных групп коренного населения европейского Севера России. Трансформация профиля ЖК выражается близким к верхним пределам нормы содержанием насыщенных, мононенасыщенных и полиненасыщенных ЖК из семейства n-6 при более низких уровнях кислот из семейства n-3 (Lyudinina et al., 2014). Возможно, это обусловлено, помимо влияния алиментарного фактора, активацией процессов перекисного окисления липидов, характерного для северян. У населения, придерживающегося традиционного образа жизни (оленеводство) профиль ЖК крови характеризуется более высоким уровнем эссенциальных n-3 эйкозапентаеновой и n-3 докозагексаеновой кислот, метаболизм которых связан с образованием эйкозаноидов, обеспечивающих противовоспалительные, антитромботические, антиаритмические эффекты. Эти ЖК, активируя PPARs рецепторы, являются регуляторами экспрессии генов, участвующих в метаболизме липидов, липогенезе и инсулинорезистентности (Simopoulos 2008), что обуславливает необходимость их адекватного обеспечения для организма северян. Учитывая актуальность темы разработан on-line сервис «Жирные кислоты в продуктах» (св-во ГР №2016662728 от 20.12.2016), который выявил высокую вариабельность и несбалансированность потребления различных классов ЖК среди северян.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОТБОРУ, ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ВЕРИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА В ВЫСОКИХ ШИРОТАХ

А.Л. Максимов[1], Н.С. Борисенко[2]
[1]Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар; [2]Военный институт физической культуры, Санкт-Петербург, Россия

Значительные запасы углеводородного сырья в районах заполярья и обострение геополитической обстановки в арктическом регионе вновь делают актуальным вопрос привлечения и жизнеобеспечения человека в условиях высоких широт при максимально возможной минимизации последствий влияния на организм экстремальных факторов окружающей среды. Если в прошлом столетии, отсутствие хронических заболеваний и признание человека медкомиссией практически здоровым было достаточным условием для его работы на Крайнем Севере, то современные подходы отбора и медико-биологического сопровождения различных контингентов для работы в Арктике должны быть персонализированы. При этом необходимо учитывать индивидуальный адаптационный потенциал и функциональные резервы физиологических систем с учетом возможностей их восстановления в междувахтовые и отпускные периоды. Исследованиями с привлечением организованных контингентов одинакового возраста установлено, что индивидуальный ответ организма на стандартное сочетанное воздействие холодового и гипоксически-гиперкапнического факторов существенно отличается даже среди лиц, демонстрирующих одинаковый уровень физической работоспособности. При этом информационными маркерами, характерными для лиц с высокой устойчивостью к природным и моделируемым экстремальным климатическим факторам являются следующие: положительная разница между уровнем кислорода и диоксида углерода на пике пробы; прирост температуры интактной кисти при краткосрочном низкотемпературном воздействии на другую (контактную) кисть; низкий градиент изменения уровня оксигемоглобина между фоном и пиком респирации. Оказалось, что динамика изменения вышеперечисленных показателей может отражать тот или иной вектор адаптивных изменений и функциональных резервов организма. При этом, использование разработанной схемы дыхания в замкнутом пространстве позволяет повышать и достаточно долго поддерживать устойчивость человека к сочетанному действию экстремальных факторов. Однако о возможности продолжительного сохранения для организма положительных следовых реакций, полученных в процессе локальных холодовых и респирационных тренировок, можно будет судить только в процессе проведения верификационных исследований в натурных природно-климатических условиях различных арктических регионов.

АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ РАБОТНИКОВ ГАЗОДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В ПРИПОЛЯРНОЙ ЗОНЕ

Ю.Г. Солонин[1,2]
[1]Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН; [2]Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия

Обследованы в покое и при велоэргометрических нагрузках 50,100 и 150 Вт операторы газокомпрессорной станции (ОГКС), выполняющие труд средней тяжести в закрытых помещениях, и рабочие буровых бригад (РББ), выполняющие тяжелый физический труд на открытом воздухе, в Приполярной зоне Республики Коми (64º с.ш.) с целью изучения особенностей адаптивных реакций у людей с разной категорией тяжести труда, находящихся в различных условиях производственного микроклимата. Представители РББ по сравнению с ОГКС физически более развиты. У них статистически значимо выше вес и ИМТ, окружность груди, ЖЕЛ, становая сила и значение PWC-170 (соответственно 203 и 181 Вт). При стандартных нагрузках на велоэргометре между группами не было различий в уровнях ЧСС, СДД, энерготрат, КИО2 и КПД. На всех этапах тестирования у РББ статистически значимо меньше эквивалент кровотока (МОК/ПК). При сниженных значениях УО и МОК и повышенных значениях МОД и ПК в большинстве нагрузок у РББ можно говорить о недостаточном уровне центрального кровотока

и повышенных значениях объемных показателей внешнего дыхания и потребления кислорода. Следовательно, у ОГКС более выражен циркуляторный тип ответа на физические нагрузки, а у РББ – респираторный, что соответствует представлению о двух типах адаптации кардиореспираторной системы. В связи с этим у представителей тяжелого физического труда, выполняемого на открытом воздухе, выше и такой показатель эффективности кардиореспираторной системы как кислородный пульс. Здесь очевидно влияние стихийного профотбора и физической тренировки. В то же время повышенный уровень ПСС у РББ является менее благоприятным признаком состояния сердечно-сосудистой системы, что может быть связано с длительным воздействием холода, повышающего тонус периферических сосудов. У РББ, в отличии от ОГКС, встречаются заболевания органов кровообращения по данным ЗВУТ. У них более тяжело протекают заболевания органов дыхания и костно-мышечной системы, что, несомненно связано с особенностями трудового процесса и условиями труда. Несмотря на более жесткий отбор и физическую тренировку в профессии РББ, хроническое сочетанное влияние тяжелого труда и погодно-климатических условий Севера, работа вахтовом режиме неблагоприятно отражаются на физиологическом статусе организма и состоянии здоровья.

ЭМОЦИИ, ПСИХОГЕННЫЙ СТРЕСС И ЗДОРОВЬЕ

Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, В.Г. Вуду, В.Г. Врабие, А.Г. Глижин, З.Б. Георгиу, В.В. Федаш
Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Молдова

Считается, что эмоции и стресс возникли в процессе филогенеза как биологически оправданные реакции и способствовали выживанию и господству человека в животном царстве. Несомненно, что они сказывались и на здоровье. Однако, какую конкретную роль они играли в процессе формирования или расстройства здоровья по настоящее время не установлено, что затрудняло разработку научных и практических основ целенаправленного создания и поддержания психического здоровья. Этим было обусловлены исследования по влиянию эмоций и психогенного стресса на формирование и поддержание психического здоровья, в результате которых были установлены условия и факторы, детерминирующие направленность последствия их воздействия на организм и разработаны концепции об относительно сано- и диссаногенного эффектов влияния на формирование и поддержание психического здоровья. Было установлено, что каждая эмоция, в зависимости от ценностной значимости для субъекта воздействующего фактора или события, продолжительности и интенсивности перенапряжения функций органов и систем, вызванного им последствия, может быть как сано-, так и диссаногенной. В целях идентификации сано- и диссаногенных эмоций были разработаны соответствующие концепции. Эмоции выполняют биологическую функцию оценки значимости воздействующего фактора или события, предвидя его последствия для себя и других, и в ассоциации с когнитивным, коммуникативным, личностно-смысловым и поведенческим нейро-психическими блоками, мобилизацию организма на их устранение или использование в собственных или общественных целях. При этом оказалось, что функция и феноменология влияния и последствий эмоций на организм человека схожа с таковой психогенного стресса, что может свидетельствовать о том, что психогенный стресс не что иное, как эмоции.

УСПЕШНОСТЬ ОБУЧЕНИЯ СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

В.П. Дегтярев
Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова, Кафедра нормальной физиологии и медицинской физики, Москва, Россия

Стратегия поведения студентов в учебном процессе определяется сложной иерархией взаимодействий различных факторов. на этапе афферентного синтеза функциональной системы поведенческого акта. Изучали роль показателя тревожности и его взаимодействия с разными индивидуально-типологическими характеристиками в обеспечении успешности учебной деятельности студентов. У 466 женщин и 133 мужчин путем психологического тестирования по методикам Айзенка, Спилбергера, Кеттела, Мехрабиана выявляли основные индивидуально-типологические и личностные характеристики. Результаты тестирования сопоставляли с показателями успешности обучения. Анализировали статистическую взаимосвязь и взаимовлияние различных факторов с помощью модулей пакетов программ EXCEL и STATISTIKA. Оказалось, что в женской группе было значительно больше тревожных студентов по сравнению с мужской группой (44% и 32% соответственно). Независимо от выраженности тревожности большая часть студентов в женской и мужской группах имели хорошие оценки. В мужской группе было больше экстравертов, меньше интровертов и одинаковое количество амбивалентов. Независимо от типологической принадлежности среди мужчин было больше удовлетворительно успевающих, а в женской группе – хорошо успевающих студентов. В этих же группах студентов ниже была цена адаптации к учебной деятельности. Независимо от качества доминирующей мотивации и половой принадлежности лучших результатов на экзамене добивались интроверты с низким уровнем личностной тревожности. В условиях доминирования мотивации достижения успеха студенты с высокими показателями нейротизма и низкими баллами по шкале тревожности демонстрировали лучшие результаты в учебе. При доминировании мотивации избегания неудач наилучших результатов учебы добивались студенты с высокими значениями тревожности с низкими значениями нейротизма.

Таким образом, успешность учебной деятельности студентов находилась в сложной зависимости от сочетания личностной тревожности с типологическими характеристиками, особенности влияния которых определялись половым диморфизмом и мотивационным компонентом стратегии поведения.

ПОКАЗАТЕЛИ УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ И УСПЕВАЕМОСТЬ СТУДЕНТОВ

Ф.А. Шукуров, О. Мансуров, М.Х. Атласова
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Целью исследования явилось изучение сравнительной характеристики умственной работоспособности и успеваемости студентов. Нами обследовано 190 студентов второго курса. Умственную работоспособность определяли по специальным тестам,

состоящих из различной сложности закономерностей. Определяли следующие показатели: количество просмотренных закономерностей (M), количество правильно выполненных заданий (N), количество допущенных ошибок (непрвильно выполненных и пропущенных), коэффициент точности по соотношению N/M (A) и скорость выполнения задания (V). Успеваемость студентов оценивали по результатам итоговых занятий по нормальной физиологии: плохо успевающие студенты, среднеуспевающие и хорошо успевающие.

Результаты наших исследований показывают, что правильно выполненных заданий – 27,6; коэффициент точности 0,64, средняя скорость 9,2 заданий/мин. Далее по N и A мы выделили 5 градаций, а по V – 4. По правильно просмотренным знакам наибольшая продуктивность (60 и более) отмечается лишь у 6,8% обследованных; средняя – 53,7% и низкая – 39,5%, из которых 15,8% показали очень низкую продуктивнорсть. Из числа обследованных студентов с наибольшим коэффициентом точности (1,0) всего 7,4%; с очень низким коэффициентом точности (0,29 и меньше) 14,7%. Наибольшая скорость правильного выполнения задания (15зн/мин и более) отмечается у 18,4% обследованных, из которых 74,3% составляют юноши. Очень низкая скорость правильного выполнения задания отмечается у 32,6% обследованных, из которых юноши составляют 54,8%. По просмотренным закономерностям практически разницы нет среди плохо успевающих (45,8), среднеуспевающих (44,4) и хорошо успевающих (49,2) студентов. Количество правильно просмотренных закономерностей у хорошо успевающих студентов значительно выше по сравнению с плохо успевающими (на 38%) и средне успевающими (на 30%). Такая же закономерность отмечается по коэффициенту точности (A) и по скорости выполнения задания. Из числа обследованных студентов с наибольшим коэффициентом точности (1,0) отмечается среди хорошо успевающих, а с очень низким коэффициентом точности (0,29 и меньше) – среди плохо успевающих.

Таким образом, умственная работоспособность по правильно просмотренным закономерностям, коэффициенту точности и скорости выполнения задания объективно отражают успеваемость студентов.

ФЕНОМЕН ЗОЛОТЫХ ПРОПОРЦИЙ В АДАПТИВНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

В.Р. Горст[1], И.Н. Полунин[1], Н.А. Горст[2], И.А. Быков[1]
[1]Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ; [2]Астраханский государственный университет, Астрахань, Россия

Математическое выражение величины золотой пропорции заложено в формуле, по которой отношение меньшей части от целого числа или объекта к большей его части равно отношению большей части к целому. Это цифровое выражение, названное числом Фибоначчи, представлено числовым рядом 0,618; 1,618; 2,618. Интерес к золотому сечению возник в античные времена. Золотые пропорции находили при сравнении частей природных комплексов, анатомических особенностей человеческого тела, инженерных сооружений и произведений искусства. Однако, только в последние десятилетия поиск золотых пропорций распространили и на показатели физиологических функций организма человека. В настоящее время известны золотые пропорции физиологических параметров работы сердца и сосудов, головного мозга, дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата, системы крови. В то же время мало внимания уделяется состоянию этого удивительного числа в динамике приспособительных реакций организма. Описанные в литературе золотые пропорции физиологических систем касаются, как правило, состояния функционального покоя. Расчет золотого сечения осуществляют с использованием нескольких логически связанных между собой параметров деятельности физиологической системы. При изменении функционального статуса человека происходит изменение исходных показателей, и, как следствие, неизбежно исчезают и золотые пропорции. Учитывая то, что золотые пропорции являются отражением гармонии в природе, можно предположить их появление на границе различных переходных состояний. Одним из таких состояний является момент срыва адаптации. В поисках золотых пропорций мы изучили соотношения интервалов ЭКГ, параметров артериального давления, величин легочных объемов и емкостей в условиях функционального покоя и при максимально допустимой физической нагрузке, созданной с помощью велоэргометра. В покое между показателями систолического и диастолического артериального давления, интервалами QT и TQ, резервного объема выдоха и резервного объема вдоха сформировалась величина, приближающаяся к значению 0,62. На границе срыва адаптации при максимальной физической нагрузке пропорции вышеперечисленных показателей приближаются к следующему числу ряда Фибоначчи (1,62), формируя функциональный коридор.

ДИНАМИКА СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

С.К. Ахеджак-Нагузе
Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Краснодар, Россия

Актуальным является повышение стрессоустойчивости студентов в связи с испытываемым стрессом, вызванным ростом информационной нагрузки, изменением образа жизни. Цель – оценить влияние транскраниальной эдектростимуляции на динамику стрессоустойчивости у студентов. Исследования были проведены на 127 студентах ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России обоего пола. Студенты случайным образом делились на две группы: группа сравнения (49 человек) и основная группа (78 человек), которой проводили курс транскраниальной стимуляции (ТЭС) (38 человек – 2 сеанса, 40 человек – 5 сеансов ежедневно по 30 минут). В группе сравнения стрессоустойчивость оценивали по тесту Т.Холмса и Р.Райха. В основной группе уровень стрессоустойчивости определяли тем же способом до курса ТЭС и после него. Испытуемые отвечали на 43 вопроса. Ответы на каждый вопрос оценивались по балльной системе. По количеству баллов оценивали уровень стрессоустойчивости: 150-199 баллов – высокий; 200-299 – пороговый; 300 и более – низкий. В исходном состоянии у всех испытуемых отмечался низкий (41человек), пороговый (44 человек) и высокий (43 человек) уровни стрессоустойчивости. Через неделю в группе сравнения количество лиц с низким уровнем стрессоустойчивости увеличивалось на 5 человек, с пороговым и высоким – уменьшалось, соответственно на 2 и 3 человека. После проведения 2 сеансов ТЭС терапии лиц с низким уровнем стрессоустойчивости не было. Количество лиц с пороговым уровнем стрессоустойчивости увеличивалось на 8 человек, с высоким – на 4. После проведения 5 сеансов ТЭС лиц с низким и пороговым уровнями стрессоустойчивости не отмечено. Количество лиц с высоким

уровнем стрессоустойчивости увеличивалось на 25 человек. Общее количество баллов после транскраниальной электростимуляции у лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости статистически значимо снизилось на 8,4%.

Таким образом, после 5 сеансов ТЭС уровень стрессоустойчивости у практически здоровых студентов обоего пола повышался и соответствовал по шкале теста Т. Холмса и Р. Райха высокому уровню.

НЫРЯТЕЛЬНЫЙ РЕФЛЕКС: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Т.И.Баранова[1], О.В.Мамонтов[2],Л.Б. Заварина[1],Т.А. Землянухина[1], Е.Ю. Подъячева[1], Е.Симановский[1]
[1]Санкт-Петербургский государственный университет, [2]Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Знание природных механизмов защиты от экстремальных факторов среды дает нам ключ к управлению организмом человека. Одним из таких механизмов является нырятельный рефлекс, обнаруженный у млекопитающих и человека. Суть этого рефлекса – перевод организма на экономное потребление кислорода во время ныряния. У человека вызвать нырятельный рефлекс можно погрузив в воду лицо. При этом от холодовых и тактильных рецепторов кожи лица, баро- и хеморецепторов сосудистого русла, механорецепторов дыхательной системы сигналы поступают в ядро n. vagus, а оттуда по холинергическим волокнам на синоатриальный узел сердца, вызывая замедление сердечного ритма. Одновременно от этих же рецептивных полей сигналы поступают в сосудодвигательный центр продолговатого мозга, а затем по адренергическим симпатическим волокнам на мышечные стенки периферических сосудов, вызывая их констрикцию. Происходит селективное перераспределение кровотока к органам неустойчивым к гипоксии – мозгу и сердцу. Используя модель имитации ныряния, мы имеем два канала воздействия на сердечно-сосудистую систему – сильный холинэргический эффект на синусовый узел сердца и адренергический эффект – на периферические сосуды. Модулируя вход от рецептивных полей с учетом индивидуальной чувствительности объекта, можно влиять на функцию сердца и тонус сосудов, целенаправленно меняя периферический кровоток, кровоснабжение сердца и мозга. Обследовано более 2000 человек в возрасте от 5 до 80 лет с разным уровнем физической подготовленности. Разработаны и формализованы критерии оценки нырятельной реакции у человека; выделили типы ее реализации. Приоритетная задача в настоящее время – выявление причин различной чувствительности сосудистой системы и миокарда к адренергическим и холинергическим влияниям нырятельного рефлекса. Решение этой задачи позволит более успешно использовать феномен нырятельного рефлекса в медицинской практике, понять причины различной чувствительности организма людей к β-адреноблокатарам и холиномиметикам, поможет понять механизмы формирования отека легких при нырянии и в условиях высокогорья, прогнозировать предрасположенность к артериальной гипертензии.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ РАЗНЫХ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ

М.Б. Устоев, Б.Р. Устоев
Таджикский национальный университет, Душанбе, Таджикистан

В настоящее время изменение функционального состояния организма студентов в период сессии продолжает оставаться одной из нерешенных проблем современной физиологии. Для выявления функциональной способности организма студентов один из главных индикаторов – это показатели дыхательной системы, которые отражают энергетический аспект выполнения любого психического акта и могут служить объективной характеристикой напряженности умственного труда студентов. Целью нашего исследования явилось изучение особенностей психоэмоционального напряжения студентов различных курсов при разных формах обучения (кредитной и традиционной). В исследовании принимали участие 20 – студентов традиционной формы обучения и 20 студентов кредитной формы обучения биологического и медико-фармацевтического факультетов Таджикского национального университета. Параметры внешнего дыхания (ФЖЕЛ, ОФВ, ПСВ) определялись с помощью спирометра “CONTEC SP10”. Результаты наших исследований показывают, что у студентов первого курса с кредитной формой обучения величина ЖЕЛ соответствует норме и составляет 3,9±0,8л. У студентов 1-курса с традиционной формой обучения величина ЖЕЛ составляет 3,2±0,8л. Для характеристики дыхания более существенное значение имеет соотношение ЖЕЛ/ДЖЕЛ•100%. Установлено, что у студентов с традиционной формой обучения наблюдается наиболее сильные функциональное связи между систолическим и диастолическим артериальным давлением ($p<0,01$), жизненная емкость легких коррелировала с жизненным индексом ($p<0,01$) и со спирометрическим показателям ($p<0,01$). Сравнительный анализ показателей дыхательной системы показывает, что некоторые значения показателей дыхательной системы у студентов с традиционной формой обучения намного выше, чем у студентов с кредитной формой обучения.

Таким образом, наиболее существенные различия дыхательной функции у студентов с традиционной формой обучения можно объяснить с более активным режимом, связанных с учебной нагрузкой. Такая форма обучения требует от студента разносторонней деятельности. Процесс вегетативно-респираторной синхронизации реализуется при большом количестве положительных функциональных связей между этими двумя формами обучения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУЗИОННЫХ РЕЗЕРВОВ У ШКОЛЬНИКОВ

Н.Н. Васильева, Г.И. Рожкова
Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

Исследование закономерностей развития зрительной системы и получение нормативных значений по ряду функциональных показателей для разных возрастных групп является необходимым условием совершенствования системы мониторинга и охраны зрения детей. В возрастной физиологии открытым остается вопрос о сроках созревания зрительных фузионных механизмов. Для оценки фузионных резервов была применена новая интерактивная компьютерная программа «Фузия», разработанная в ИППИ РАН (А.С. Большаков, Г.И. Рожкова, 2013). Данная программа позволяет контролировать отчет испытуемого о моменте нарушения фузии при искусственном увеличении конвергенции или дивергенции зрительных осей в процессе измерения. Контроль достигается за счет использования чисто бинокулярных стимулов – случайно-точечных стереограмм. Тест-

объект, закодированный в стереограмме, воспринимается только за счет действия бинокулярных механизмов, и при нарушении фузии перестает быть видимым. Его исчезновение помогает испытуемому установить момент срыва фузии. В программе был предусмотрен поляризационный способ сепарации левого и правого изображений. В исследовании приняли участие 87 детей 7-17 лет, обучающиеся ГБОУ «Школа № 1501» г. Москвы. Проведенное исследование показало, что конвергентные резервы у школьников разных возрастных групп находились в диапазоне от 10 угл. град. до 50 угл. град. Общий характер возрастных изменений фузионных резервов в период от 7 до 13 лет заключался в достоверном их увеличении. В возрастной период от 13 до 17 лет отмечено увеличение доли обучающихся с высокими конвергентными фузионными резервами (30 угл. град. – 50 угл. град) по сравнению с младшими возрастными группами. Это свидетельствует о продолжающемся созревании фузионных механизмов в подростковом возрасте. К концу обучения в школе (возрастная группа 16-17 лет) отмечается увеличение числа школьников с конвергентными фузионными резервами менее 20 угл. град. по сравнению с возрастной группой 12-14 лет. Данный факт может быть связан с негативным влиянием повышенных зрительных нагрузок и напряжением зрительной системы у учащихся старших классов.

ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СПОРТСМЕНОВ ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ПОВЫШЕНИЯ

М.А. Попова, А.Э. Щербакова, И.В. Мыльченко, А.М. Лошкарев
Сургутский государственный педагогический университет, Сургут, Россия

Обследовано 59 спортсменов-парашютистов в возрасте от 18 до 44 лет (из них 5 чемпионов мира по купольной акробатике, 2018). В тренировочный и соревновательные периоды определены психофизиологические параметры, состояние центральной и вегетативной регуляции организма, адаптационные резервы (АР) спортсменов экстремального профиля – парашютистов, специализирующихся в купольной акробатике и точности приземления. Комплексное исследование состояния регуляторных систем проведено с помощью стандартизованных программ диагностического комплекса «ПолиСпектр-8» в период проведения чемпионатов России, (2016), чемпионата Ханты-Мансийского автономного округа (2017), после чемпионата мира по парашютному спорту в Австралии (2018). Определены предикторы снижения АР и спортивного результата на основании дисперсионного анализа исследуемых показателей спортсменов. Выявлена значимая корреляционная связь спортивного результата парашютистов с Me (с) простой зрительно-моторной реакции, низкочастотной составляющей спектра кардиоритмограммы LFf (у.е.) в фоновом режиме и LFa (у.е.) – при активной ортостатической пробе. Разработаны модели прогнозирования спортивного результата в дисциплинах парашютного спорта купольная акробатика и точность приземления. Проведено проспективное 4-недельное исследование влияния жирорастворимой формы витамина В6 сульбутиамина в дозе 800 мг в сутки, релизактивных антител (РА АТ) к мозгоспецифическому белку S-100 в дозе 9 мг в сутки, комплексного препарата, содержащему РА АТ к белку S-100 (24 мг в сут) и эндотелиальной NO-синтазе (24 мг в сут); МагнеВ6 питьевого (магния лактат 558 мг, магния пидолат 2808 мг, пиридоксина 30 мг в сут) на функциональные параметры центральной нервной системы, вариабельность ритма сердца, АР. Выявлено улучшение функциональных показателей ЦНС и АР через 2 недели применения сульбутиамина, 4 недели применения комбинации РА АТ к S-100 и NO-синтазе, 2 недели использования питьевого МагнеВ6. Для повышения АР и спортивного результата парашютистов перед соревнованиями, а также при реабилитации спортсменов экстремального профиля при снижении АР, могут быть использованы: сульбутиамин; комплексный препарат, содержащий РА АТ к белку S-100 и NO-синтазе; комплексный препарат, содержащий магния пидолат, магния лактат и пиридоксин.

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕЗЕРВЫ ОРГАНИЗМА РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ГРУПП, СОПРЯЖЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНЫМИ УСЛОВИЯМИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

А.Э. Щербакова, М.А. Попова
Сургутский государственный педагогический университет, Сургут, Россия

К факторам риска нарушения здоровья, связанным с трудовой деятельностью, Всемирная Организация Здравоохранения относит сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и расстройства нервной системы, многие из которых связаны со стрессом на работе. Цель работы – изучение функционального состояния (ФС) и адаптационных резервов вегетативной (ВНС) и центральной (ЦНС) нервной системы различных профессиональных групп в условиях стресса. Обследованы пожарные ХМАО-Югры (n=90), врачи экстремального профиля многопрофильной больницы Сургута (n=34), преподаватели Сургутского государственного педагогического университета в период проверки Рособрнадзора (n=20), спортсмены-парашютисты (чемпионы мира по купольной акробатике) сразу после чемпионата мира в Австралии, 2019 (n=7). Состояние ВНС оценивали по показателям вариабельности ритма сердца на электрокардиограмме, записанной в покое (5 мин) и при активной ортостатической пробе (6 мин). Оценка адаптационных возможностей организма с использованием ортопробы дает информацию об уровне функционирования физиологической системы и складывается из показателей текущего функционального состояния и адаптационных резервов. ФС ЦНС оценивали по методике простой зрительно-моторной реакции. Для получения более детальной информации о свойствах и состоянии ЦНС использовали критерии Т.Д. Лоскутовой (функциональный уровень системы, устойчивость реакции и уровень функциональных возможностей). Более половины педагогов (55%) демонстрировали выраженное снижение функциональных возможностей регуляторных систем и нуждались в фармакологической коррекции функционального состояния. Среди пожарных (10%), врачей (3%) и преподавателей (5%), выявлены лица с патологическим типом ЦНС, что ставит под сомнение возможность оптимального выполнения ими профессиональных обязанностей. Профессиональные спортсмены высокой квалификации отличались высоким уровнем функциональных возможностей и удовлетворительной адаптацией после предельных стрессовых нагрузок. Таким образом, профессиональные риски, связанные с неудовлетворительным ФС ВНС и ЦНС могут стать самостоятельными факторами риска ССЗ и временной нетрудоспособности работников. В первую очередь педагогов, испытывающих перманентный профессиональный стресс, пожарных и в чуть меньшей степени врачей.

ТИПЫ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПО ДАННЫМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ В ПРОЦЕССЕ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

А.М. Сатаркулова[1], А.С. Шаназаров[2], Ш.Ю. Айсаева[1]
[1]Институт горной физиологии и медицины НАН КР; [2]Международная высшая школа медицины, Бишкек, Кыргызская Республика

В настоящее время при изучении механизмов адаптации к профессиональной и учебной деятельности активно применяется метод математического анализа вариабельности ритма сердца (ВСР), с помощью которого можно получать информацию не только о состоянии регуляторных систем, но и определять типологические особенности вегетативной регуляции сердца. Обследовано 389 практически здоровых студентов в возрасте 17-24 лет из Индии и Пакистана, обучающихся на 1, 3 и 5 курсах. В процессе исследования использовался программно-аппаратный комплекс УПФТ – 1/30 – «ПСИХОФИЗИОЛОГ» фирмы Медиком МТД (Россия); регистрацию проводили в положении сидя в течение 5 минут в соответствии с международным стандартом. При оценке индивидуально-типологических особенностей регуляции сердечного ритма у иностранных студентов в процессе обучения в ВУЗе выделены типы с различным преобладанием центральной и автономной регуляции, для каждого из которых характерны различные изменения временных и спектральных характеристик ВСР. В результате исследования определены следующие типы вегетативной регуляции сердечного ритма и их соотношение: I тип с умеренным преобладанием центрального контура – 52% , II тип с выраженным преобладанием центрального контура – 5%, III тип с умеренным преобладанием автономного контура – 36% и IV тип с выраженным преобладанием автономного контура – 7%. Среди обследуемых превалируют лица с преобладанием центральной регуляции, большую часть которых составляют испытуемые с I типом независимо от курса обучения, а меньшую – лица со II типом, который чаще встречается у старшекурсников. У студентов с умеренным преобладанием автономной регуляции (III тип) сохраняется баланс между тонусом симпатической и парасимпатической нервной системы и устойчивость вегетативного гомеостаза. У обследуемых с центральным механизмом регуляции показатель TP, отражающий суммарный эффект воздействия на сердечный ритм всех уровней регуляции в группе студентов II типа составил 599 мс2 (в норме 3466 мс2), что косвенно указывает на снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и низкую стрессоустойчивость организма. При этом у лиц со II типом вегетативной регуляции при выраженной централизации могут проявляться различные дисфункциональные расстройства.

ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ШКОЛЬНИКОВ В ПЕРИОД ПОДГОТОВКИ К ГОСУДАРСТВЕННОЙ ИТОГОВОЙ АТТЕСТАЦИИ (ГИА)

Л.И. Губарева, Ю.Г. Коныжева, О.И. Анфиногенова
Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

Главным показателем психического здоровья и уровня адаптации к факторам среды является функциональное состояние (ФС) ЦНС, поскольку именно оно отражает «состояние организованного целого», имеет первостепенное значение для любой деятельности взрослого человека и ребенка. Цель исследования: оценить психофункциональное состояние школьников, сдающих ГИА, с помощью методики сложной зрительно-моторной реакции-3 (СЗМР-3). Обследовано 72 школьника (39 мальчиков и 33 девочки) 9–11 классов СОШ №2 г.Ставрополя. ФС ЦНС определяли методом компьютерной хронорефлексометрии на приборе «Психофизиолог УПФТ-1/30». Тестирование проводили с помощью теста «Оценка агрессивности Басса-Дарки». Результаты подвергались статистической обработке. Анализ результатов СЗМР-3 в динамике обучения показал: максимальное число пропущенных стимулов выявлено у мальчиков 9 класса, к 10 классу точность выполнения СЗМР-3 возрастает и остается стабильной до 11 класса. У девочек точность выполнения СЗМР-3 варьирует в небольших диапазонах ($p>0,5$). Число упреждающих стимулов, свидетельствующих о преобладании процессов возбуждения над торможением, максимальные значения имеет у девочек 9 класса, постепенно снижаясь к 11 классу. У мальчиков этот показатель имеет противоположную возрастную динамику, при этом у мальчиков к 11 классу снижается время СЗМР-3, но возрастает число ошибок на дифференцировку ($p<0,05$). Стабильность СЗМР-3 по переделке стереотипа у девочек достигается к 16 годам, у мальчиков – к 17 годам. По показателям среднеквадратичного отклонения у девушек 11 класса значимо выше, чем у юношей, уровень адаптационных возможностей ЦНС. С показателями СЗМР-3 по выработке и переделке стереотипа согласуются результаты тестирования уровня агрессивности. К 10 классу у девочек снижаются уровень физической агрессии, раздражительности и индекс агрессивности, а к 11 классу – уровень обиды, вербальной агрессии (ВА) и индекс враждебности (ИВ) ($p<0,05$). У мальчиков к 11 классу отмечали значимое повышение уровня ВА, ИВ и фрустрирующей эмоции – обиды ($p<0,05$), что допустимо расценивать как проявление психоэмоционального напряжения. В целом, оценка ФС ЦНС методом СЗМР-3 и уровня агрессивности в период подготовки к ГИА позволяет оценить риск происходящих изменений и своевременно провести психокоррекционную работу.

СВЯЗАННОЕ СО ЗДОРОВЬЕМ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ В ЭКЗИСТЕНЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВРАЧЕВАНИЯ

Е.А. Евстифеева, С.И. Филиппченкова, Р.Н. Чирков, Л.А. Мурашова
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

В рамках научного проекта № 19-013-00038 «Управление качеством жизни, связанным со здоровьем в онкологии: междисциплинарные подходы, экзистенциально-психологическая модель врачевания» Концепция персонализированной медицины, принятая к реализации в отечественном здравоохранении и активно внедряемая в Тверском регионе, служит целям защиты индивидуального здоровья человека. Экзистенциально-психологическая модель врачевания раскрывает возможности использования новейших психодиагностических методик по оценки качества жизни, связанного со здоровьем в онкологии, применения их в профессиональной деятельности медицинских работников с целью построения доверительной и диалоговой коммуникации с больными онкологического профиля, что позволяет также сконструировать и апробировать алгоритм тренингов и медико-психологического консультирования для всех субъектов врачевания, оптимизирующих медицинскую практику. Цель исследования – обосновать конвергентные эффекты внедрения в медицинскую практику лечения онкологических больных

(рак молочной железы) экзистенциально- психологической модели врачевания, которая помогает врачу получать знания о психических и поведенческих особенностях онкобольного, позволяет ему в соответствии с принципом партисипативности ПМ ориентироваться на диалоговую коммуникацию, доверительное общение, рефлексивно-ответственное и экзистенциально-открытое поведение больного, а также на решение проблемы сохранения качества жизни, связанного со здоровьем. Обосновывается возможность и эффективность комплементации медицинской и экзистенциально-психологической моделей врачевания; использования нового психодиагностического инструментария, который может применяться в медицинской профессиональной практике с учетом требований персонализированной медицины и проблемы сохранения качества жизни, связанного со здоровьем у онкобольного; корректировки поведения больных онкологического профиля с помощью таких состояний как экзистенциальные переживания, рефлексивность, доверие, ответственность, качество жизни, связанного со здоровьем.

СРАВНЕНИЕ РАЗВИТИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА И ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ В ЖЕЛУДКЕ ДИАБЕТИЧЕСКИХ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ И РАВНИНЫ

Т.Т. Подвигина, О.П. Комкова, О.В. Ветровой
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ранее было показано повышение чувствительности желудка крыс к ульцерогенным факторам при диабете, вызванном стрептозотоцином. Имеются данные литературы о том, что искусственная гипоксия ослабляет симптомы диабета у животных. Задача настоящей работы заключалась в сравнении развития стрептозотоцин-индуцированного диабета и язвообразования в желудке крыс в условиях высокогорья и равнины. Исследования проведены в Терсколе (Приэльбрусье) на высоте 2150 м над уровнем моря и в Колтушах (Ленинградская. область). Через две недели адаптации в горах крысам вводили стрептозотоцин (СТ) в дозах 50 мг/кг или 70 мг/кг. О развитии диабета судили по уровню глюкозы в крови через 3, 7, 13 д после введения СТ. На 14 д после 24 ч голода крысам вводили индометацин (ИМ) в дозе 35 мг/кг в качестве ульцерогенного фактора. Через 4 ч после введения индометацина крыс декапитировали, извлекали желудки, брали кровь для определения глюкозы и кортикостерона. Судя по уровню глюкозы, развитие диабета протекало одинаково в условиях высокогорья и равнины. После введения СТ в дозе 70 мг/кг уже через 3 д наблюдалось значительное повышение уровня глюкозы в крови, которое сохранялось и через 14 д после его введения. Введение СТ в дозе 50 мг/кг приводило к значимо меньшему подъему уровня глюкозы, но тоже одинаковому во все сроки исследования в условиях высокогорья и равнины. Пребывание крыс в горах вызвало повышение чувствительности желудка к ульцерогенному действию ИМ у контрольных крыс (с введением растворителя СТ) и у крыс с диабетом по сравнению с этим показателем у крыс, находящихся на равнине. У крыс в условиях высокогорья был увеличен уровень кортикостерона при «стрессе» (голод, введения индометацина) как у контрольных крыс, так и у крыс с введением стрептозотоцина в обеих дозах по сравнению с крысами, находящимися на равнине. Таким образом, проведенное исследование не выявило значимых различий в развитии стрептозотоцин-индуцированного диабета у крыс в условиях высокогорья и равнины. Пребывание крыс в горах привело к повышению чувствительности слизистой оболочки желудка к ульцерогенному действию ИМ, а также к увеличению «стрессорного» подъема кортикостерона по сравнению с крысами, находящимися на равнине. *Исследование поддержано грантом РНФ 19-15-00-430.*

НЕРВНЫЕ КОЛЬЦА РАДУЖКИ КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ СТУДЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА

Д.Ю. Кувшинов
Кемеровский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кемерово, Россия

Иридоскопическое определение нервных колец радужки может служить диагностическим критерием при оценке стрессреактивности, использоваться для простой и точной оценки психоэмоционального напряжения человека. Установлено, что с увеличением уровня тревожности число нервных колец радужки возрастает [Миляева М.В., 1995]. Это подтверждает данные о том, что, несмотря на неоднозначность психологических и физиологических проявлений стресса, большая выраженность вегетативных изменений наблюдается у более тревожных субъектов. Много нервных колец выявляется обычно у лиц, подверженных большим эмоциональным нагрузкам и стрессам [Абрамов М.С., 1991]. Важным хронофизиологическим феноменом является индивидуальный год человека, который не зависит от календарного и включает в себя периоды (триместры) от одного дня рождения до следующего. Доказана взаимосвязь различных периодов индивидуального года у лиц юношеского возраста с показателями резистентности организма, темпов старения и уровня здоровья. В исследование включено 272 практически здоровых юношей 2 курса лечебного и педиатрического факультетов КемГМУ (144 некурящих юношей и 128 курящих) 17–20-летнего возраста. Проводилось иридоскопическое определение числа нервных колец радужки глаз [Семке В.Я., 1990]. У некурящих юношей достоверных различий в течение индивидуального года количества колец радужки выявлено не было, но имелась тенденция к увеличению к IV триместру. В I триместре количество колец было в среднем 5,59±0,29, во II триместре – 5,26±0,37, в III триместре – 5,88±0,4, в IV триместре – 5,98±0,34 колец. Количество колец радужки у курящих юношей достоверно повышается к IV триместру. Так, в I триместре выявлено 6,36±0,72 колец, во II триместре – 5,60±0,84, в III триместре – 6,20±0,45, в IV триместре – 6,84±0,49. Таким образом, и у некурящих юношей, и у курящих максимальное снижение уровня здоровья, адаптационных резервов наблюдалось в IV триместре индивидуального года.

АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ СОВРЕМЕННОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ

С.И. Филиппченкова, Е.А. Евстифеева, Л.А. Мурашова, А.В. Макаров
Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия

В рамках научного проекта РФФИ № 19-013-00188 «Репродуктивный потенциал молодежи: риски ответственности и управление качеством жизни, связанным со здоровьем» (2019–2021 гг.) проводилось социально-психологическое анкетирование студенческой молодежи г. Твери.

Полученные результаты позволили провести сравнительный анализ показателей качества жизни, связанного со здоровьем студентов Тверских вузов и идентифицировать риски ухудшения здоровья и показателей качества жизни и адаптационного потенциала студенческой молодежи. Диагностический инструментарий исследования составила анкета, созданная на основе опросника MOS-SF-36 J.E. Ware, 1993 г., разработанная научно-исследовательским институтом гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН и Многоуровневый личностный опросник (МЛО) «Адаптивность», разработанный А. Г. Маклаковым и С. В. Чермяниным. В исследовании приняли участие 266 студентов Тверского государственного медицинского университета (лечебный, педиатрический и стоматологический факультеты, 2 курс). Результаты диагностики качества жизни студентов посредством опросника SF-36 демонстрируют общую тенденцию к тому, что современные студенты высоко оценивают собственное общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование и психологическое здоровье. Средний уровень оценок имеют такие показатели качества жизни, как физическое, ролевое и эмоциональное функционирование. Студенты достаточно низко оценивают собственное переживание боли. Такие результаты связаны, по-видимому, с молодостью испытуемых, поскольку еще не накоплен багаж заболеваний и мал опыт переживания различных травмирующих ситуаций. По результатам методики МЛО треть студентов (31%) демонстрируют низкий уровень адаптивных способностей и нервно-психической устойчивости, около половины студентов (52%) демонстрирует средний уровень коммуникативных способностей и моральной нормативности.

В целом по результатам исследования оказалось, что у современных студентов выявлено значительное снижение физической активности, а также налицо снижение эмоционального фона настроения, повышение уровня тревоги и депрессии.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСТОЙЧИВОСТИ СТУДЕНТА К ДЕЙСТВИЮ СТРЕССА

П.М. Зухурова, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Целью исследования явилось изучение количественной характеристики активности симпатоадреналовой системы в оценке стрессоустойчивости организма. Нами было обследованы 240 студентов второго курса в процессе обучения и перед экзаменами (эмоциональный стресс). Для оценки количественной характеристики симпатоадреналовой системы всем обследованным определяли статистические показатели сердечного ритма: среднеквадратичное отклонение – **σ**, моду (Мо), амплитуду моды (АМо), и индекс напряжения (ИН).

Результаты анализ показывают, что при эмоциональном стрессе численность студентов со значением **σ** 0,08 и более заметно уменьшается с 20,0% в процессе обучения до 5,8%; та же тенденция наблюдается в группе со значением **σ** 0,06-0,07: снижение с 26,7% до 16,9%. При эмоциональном стрессе более чем в 2 раза увеличивается количество студентов со значением **σ** 0,03 и менее, а значит и с максимальной активностью САС. Анализируя моду, мы распределили всех студентов на 6 групп: чем больше значение моды, тем свободнее режим регуляции, а значит тем меньше степень напряжения организма, тем меньше активность САС. Результаты показывают, что численность студентов с наибольшим значением моды – 1,0с и более при эмоциональном стрессе уменьшается в 8 раз. С другой стороны, при эмоциональном стрессе увеличивается количество студентов с минимальным значением моды – менее 0,6с – почти в 20 раз. В этом мы видим отражение явно возрастающего напряжения организма студентов при эмоциональном стрессе и повышение активности САС. Амплитуда моды и индекс напряжения находятся в прямой зависимости от интенсивности напряжения регуляторных систем: чем больше значение АМо и ИН, тем более напряженными являются системы, ответственные за индивидуальную адаптацию, тем больше степень активности САС. Анализ АМо показывает, что при эмоциональном стрессе возрастает количество студентов с высокими значениями (60% и более) и уменьшается количество лиц с минимальным значением (20% и менее). Отмечено, что самой многочисленной на фоне обучения является группа студентов с ИН в пределах 51-100 единиц – 33,3%, в то время как при эмоциональном стрессе наибольшее число студентов встречается с ИН 101-200 единиц – 31,2%. Численность студентов с наименьшими значениями ИН – 50 и менее на фоне обучения составляет 30,0%, в то время как при эмоциональном стрессе – всего 7,8%.

КОМПЛЕКСНАЯ МЕТОДИКА КОНТРАСТНОГО ЗАКАЛИВАНИЯ ЛЮДЕЙ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

С.С. Колыванова[1], Н.И.Кошкарова[2]
[1]ФИЦ Тюменский научный центр СО РАН;[2]Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

В настоящее время известны различные способы активации и повышения адаптационных ресурсов человека к экстремальным температурным условиям и физическим нагрузкам [1]. Эффективность использования температурных факторов зависит от силы и длительности воздействия на организм человека. Цель – изучить влияние комплексного контрастного воздействия на функциональные показатели гемодинамики людей трудоспособного возраста. Обследованы 30 мужчин, средний возраст – 32 года. Один раз в неделю они закаливались по схеме, состоящей из длительного, среднего и кратковременного контрастных водно-воздушных циклов. Время контрастного воздействия составило около 60 мин. Отбор людей в группу проводился по результатам ЭКГ и УЗИ сердца – «критерии включения». Не допускались лица с диагнозами: ожирение III степени, варикозное расширение вен, заболевание щитовидной железы (удаление щитовидной железы, гипертиреоз II и III степени), ишемическая болезнь сердца (ИБС), онкопатология – «критерии исключения». Оценка показателей гемодинамики (АД и ЧСС) проводилась до и после проведения контрастных температурных воздействий. Перед проведением контрастных температурных воздействий у участников исследования ЧСС составила 68 уд/мин., систолическое артериальное давление (САД) – 140 мм.рт.ст., что превышало значения физиологической нормы ($p<0,05$), а диастолическое артериальное давление (ДАД) составило 77 мм.рт.ст. После проведения контрастных температурных воздействий ЧСС составило 100 уд/минут и находилось в «зоне оздоровления сердца» ($p<0,05$). Считается, в этой тренировочной зоне улучшается состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. САД снизилось до 130 мм.рт.ст. ($p<0,05$), уровень ДАД составил 82 мм.рт.ст.

Таким образом, данную схему контрастного температурного воздействия можно расценивать как дозированную физическую нагрузку, направленную на повышение адаптационных ресурсов человека и способствующую тренировке сердечно-сосудистой системы.

1. Фишер Т.А., Петров С.А., Доценко Е.Л., Суховей Ю.Г. Динамика эмоционального состояния и физиологических параметров организма при длительном акватермальном воздействии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т.95, №3. – С. 57-62.

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ САМОРЕГУЛЯЦИИ В СТРЕССИРУЮЩИХ УСЛОВИЯХ

Н.А. Лисова, С.Н. Шилов
Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, Красноярск, Россия

Целью работы стало изучение влияния функционального состояния центральной нервной системы на успешность саморегуляции в условиях психоэмоциональной стрессовой нагрузки (неопределенность, соревновательная ситуация). В исследовании приняли участие 82 добровольца 18–22 лет. С каждым была проведена 40 минутная сессия (8 попыток по 4 минуты каждая) игрового биоуправления по пульсовому интервалу. Функциональное состояние ЦНС оценивалось по величине омега-потенциала левого и правого полушария в лобных проекциях. При анализе данных получено следующее распределение уровней корковой активации (УА): 46,3% имели оптимальный УА, 23% – низкий, 5,7% – высокий и 25%относились к типу с выраженной межполушарной асимметрией. На момент исследования 61%испытуемых характеризовались доминированием правого полушария, 38% – левого. По успешности саморегуляции испытуемые были разделены на 2 группы: «успешные» (40%) – ЧСС уменьшилась от первой к последней попытке или оставалась на исходном уровне, «неуспешные» (60%) – прирост ЧСС более 10% от исходного. В группе «успешных» отмечалось доминирование левого полушария до начала испытания, средний и высокий уровень активации лобных отделов коры головного мозга, незначительная межполушарная асимметрия и преобладание симпатического влияния на сердечный ритм в начальной попытке. «Неуспешные» характеризовались доминированием правого полушария, низким и асимметричным УА и вагусным влиянием на сердечный ритм. Установлена прямая связь между динамикой омега-потенциала правого полушария и средней ЧСС в ходе испытания (r=0,37). Это позволяет предположить, что лицам с чрезмерно высоким уровнем активности корковых центров правого полушария, ассоциируемого с эмоциональным напряжением, труднее сохранить спокойствие и добиться прогрессивного снижения ЧСС волевыми усилиями. Таким образом, степень эффективности произвольной саморегуляции в условиях эмоциональной стресс-нагрузки связана с корково-подкорковыми взаимовлияниями, определяющими уровень активного бодрствования. Наиболее эффективно с контролем ЧСС справляются лица с оптимальным и высоким УА головного мозга, левополушарным доминированием. Результаты исследования позволяют эффективнее планировать мероприятия по выявлению и коррекции дезадаптивных состояний и повышению стрессоустойчивости.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ С СЕДАТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

В.П. Панин[1], М.И. Панина[1,2], М.Г. Токарева[1], М.А. Джавахян[1]
[1]ВНИИ лекарственных и ароматических растений; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

В последние годы число людей, страдающих различными невротическими и пограничными психическими расстройствами, растет, достигая 10–30%, и одной из причин роста заболеваемости является стресс, вызванный высоким темпом информационных и эмоциональных нагрузок на современного человека. Несмотря на успехи синтетической химии, в терапии нейрогенных расстройств, особенно при лечении больных пожилого возраста и в амбулаторной практике, все более прочное место занимают растительные лекарственные препараты, которые привлекают мягким действием, высоким уровнем безопасности и возможностью длительного применения. Целью данной работы стало фармакологическое изучение нового водно-спиртового экстракта лекарственных растений (композиции из пустырника, зверобоя, мелиссы и чабреца в соотношении 4:2,5:2,5:1) в экспериментах на лабораторных животных. В опытах использовали белых крыс-самок линии Wistar массой 210–240 г в количестве 40 (5 групп по 8 особей). Животные содержались в условиях вивария на полноценном пищевом рационе с соблюдением требований «Европейской конвенции» (Strassburg, 1998). В течение 10 дней опытным животным внутрижелудочно вводили исследуемый экстракт в дозах 10 и 100 мг/кг (в пересчете на сухой остаток) и препараты сравнения («Фито Ново-Сед» и «Ново-Пассит»), а контрольные крысы получали эквивалентный объем дистиллированной воды. В динамике у крыс оценивали поведенческие реакции в установке «открытого поля норкового типа», плавательных тестах: «экстраполяционного избавления» (по Хендерсону) и «отчаяния» (по Порсолту), неинвазивным методом измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) и частоту пульса (ЧСС) на аппарате «Систола». Статобработку проводили с использованием программ Statistica 10.0, достоверность оценивали по критерию Манна–Уитни. Было показано, что исследуемый экстракт в дозе 10 мг/кг достоверно увеличивал у животных исследовательскую и ориентировочную активность при тенденции к снижению двигательной активности (в тесте «открытое поле»), снижал диастолическое АД, не влияя на ЧСС, и оказывал положительное влияние на элементарную рассудочную деятельность (в условиях стресса в тесте Хендерсона); а в дозе 100 мг/кг – снижал диастолическое АД, не изменяя ЧСС, и проявлял антидепрессантную активность – по данным теста Порсолта.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СРОКА ПРЕБЫВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

З.У. Арабова, Ф.А. Шукуров
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

При длительном пребывании человека в условиях больших высот необходимо определить оптимальный срок его пребывания без ущерба для состояния здоровья. Целью исследования явилось изучение возможности прогнозирования оптимального срока пребывания человека в условиях больших высот. Нами обследовано 133 человека мужского пола в возрасте 19-25 лет с различным сроком проживания в условиях высокогорья (3660м над уровнем моря). Анализировали следующие интегральные показатели: амплитуда моды (АМо), индекс вегетативного равновесия (ИВР), вегетативный показатель ритма (ВПР), индекс напряжения регуляторных систем (ИН) и показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР). У каждого второго из обследованных лиц со сроком проживания 10-12 мес (50%) и 18 мес и более (48%) отмечается наибольшее значение АМо. У 40% лиц с длительным сроком проживания на высоте (10 месяцев и более) сохраняется высокие показатели ИН (141усл.ед. и >). Лишь у каждого пятого из обследованных лиц отмечается нормальные значения ИН (80-140 усл.ед.). Настораживает факт сохранения высоких значений ИН (201 и более) у людей со сроком проживания на высоте 12 мес (33,2%) и со сроком проживания 18 мес и более (38,7%). У каждого третьего из обследованных лиц отмечается низкие показатели ВПР (3 и <). У каждого четвертого (25%) из обследованных лиц со сроком проживания на высоте 10-12 месяцев и у каждого третьего (29,2%) со сроком проживания 18 месяцев и более отмечается высокие показатели ИВР. По значению ПАПР у временных жителей высокогорья практически отсутствуют лица с явным доминированием парасимпатического отдела АНС (ПАПР<15). Следует отметить, что после 6 мес пребывания на высоте лишь у каждого третьего из обследуемых отмечается нормотонический тип регуляции (ПАПР от 15 до 50), что свидетельствует о стабильной фазе адаптации. Сохранение выраженной и резко выраженной степени симпатикотонии (ПАПР более 101) после 6 мес пребывания на высоте свидетельствует о дизадаптации и донозологическом состоянии (11% среди людей со сроком проживания 12 мес и 9,6% среди лиц со сроком проживания на высоте 18 мес и более). Этих людей целесообразно спускать в привычные для них условия, так как при дальнейшем их пребывания на высотах 3,5 км и более могу возникнуть болезни адаптации.

ОБМЕН ГЛИКОПРОТЕИНОВ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К СТРЕССУ В УСЛОВИЯХ ВЛИЯНИЯ ТЕХНОГЕННОГО ВРАЩАЮЩЕГОСЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ПОЛЯ

Т.С. Воронцова, Л.С. Исакова, Е.Г. Бутолин, В.Г. Иванов
Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Цель работы: изучить влияние ВЭП на содержание гликопротеинов в сыворотке крыс с различной устойчивостью к стрессу. Эксперименты проведены на крысах-самцах массой 180-220г в осенне-зимний период. До начала исследования крыс тестировали по методике «открытого поля». В зависимости от результатов поведенческих тестов животные были разделены: стресс-устойчивые, стресс-неустойчивые и амбивалентные. Животных подвергали действию техногенного вращающегося электрического поля (ВЭП) – патент№166292, ежедневно по 60 минут в течение 20 дней. В сыворотке крови флюориметрическим методом определяли сиаловые кислоты, мукопротеины, фукозу и фукозидазу до воздействия, на 10 и 20 день воздействия ВЭП. В течение всего эксперимента действия ВЭП на экспериментальных животных отмечалось возрастание концентрации сиаловых кислот во всех группах животных, наибольшие достоверные изменения наблюдались в группе амбивалентных особей. Концентрация мукопротеинов снижалась на 10 день стресса во всех группах животных по сравнению с контрольной и продолжала уменьшаться к 20 дню у стресс-устойчивых животных, тогда как у стресс-неустойчивых и амбивалентных происходило восстановление данного показателя до контрольных величин.Отмечалось увеличение содержания фукозы и активности фермента фукозидазы на 10 день влияния ВЭП у экспериментальных животных. На 20 день происходило восстановление этих показателей до контрольных значений.

Таким образом, при действии ВЭП происходят изменения гликопротеинов в сыворотке крови. Наибольшие изменения наблюдали в группе стресс-неустойчивых животных на 10 день стресса.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТАЦИИ ТКАНЕВОЙ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ К УСЛОВИЯМ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

Е.А. Бирюкова, М.Ю. Раваева, Е.Н. Чуян, Э.Р. Джелдубаева, Н.С. Трибрат
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Исследование направлено на установление механизмов адаптации тканевой микрогемодинамики животных к условиям острого и хронического стресса, а также их различной комбинации, что дает возможность углубить современные представления о развитии стрессорных реакций организма, выявить ранние «маркеры» патологических изменений, сопровождающих развитие стресс-реакции. В работе использован комплексный подход, включающий исследования спектра ритмических составляющих сигнала лазерной допплеровской флоуметрии, содержание в крови лабораторных животных биологически активных веществ, влияющих на регуляцию системы микроциркуляции в норме и патологии, что позволяет создать целостную картину развития адаптационных процессов в микрорусле на действие стресс-факторов разной продолжительности (длительный хронический и кратковременный острый) и интенсивности, а также их различной последовательности. Результаты исследования убедительно продемонстрировали не только высокую чувствительность тканевой микрогемодинамики к действию стресс-факторов разной природы и интенсивности, но и ее активную роль в реализации адаптационной реакции организма к стрессу. Установлены механизмы действия стресса на систему микроциркуляции и патофизиологические аккорды развития повреждений, а также эффекты кросс–адаптации микроциркуляции к острому и хроническому стрессу. Показаны различные стратегии адаптации микроциркуляции к предъявлению стрессоров в разной последовательности, при которой наиболее вы-

раженные изменения гемодинамики наблюдались при последовательном действии хронического и острого стресса. Установленное явление перекрестной адаптации к стрессам различной природы и продолжительности со стороны системы микроциркуляции открывает перспективу поиска средств для повышения устойчивости человека и животных к стрессорным ситуациям и коррекции стрессорных повреждений.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» «Экспериментальная физиология и биофизика». Работа выполнена при финансовой поддержке в рамках инициативной части государственного задания № 6.5452.2017/8.9 Минобрнауки России в сфере научной деятельности темы «Временная организация физиологических систем человека и животных: феноменология и механизмы генерации и регуляции микро- и мезоритмов».

СОСТОЯНИЕ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ У КРЫС ПРИ СВЕРХПОРОГОВОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

А.А. Блажко, И.И. Шахматов, О.В. Алексеева, О.М. Улитина
Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ; НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАН, Барнаул, Россия

Физическая нагрузка в повседневной жизни человека является одним из наиболее распространенных видов стрессорного воздействия. Однако физическая нагрузка высокой интенсивности и продолжительности может приводить к повреждению различных органов и систем, вызывая в организме состояние дистресса.

В рамках данной работы проведено исследование состояния системы гемостаза и микроциркуляторного русла у крыс, подверженных 8-часовой физической нагрузки в виде навязанного бега в тредбане. Показатели экспериментальных животных сравнивались с таковыми у интактных крыс. 8-часовая физическая нагрузка у экспериментальных животных, вызывала активацию системы гемостаза, что характеризовалось укорочением времени коагуляции, времени формирования сгустка, повышением показателя «угол альфа» по сравнению с показателями интактных животных. После 8-часовой физической нагрузки у крыс отмечался один из основных маркеров ранней генерации тромбина и внутрисосудистого свертывания – увеличение количества РФМК (растворимых фибрин-мономерных комплексов) на фоне уменьшения концентрации фибриногена в плазме крови. Выявленное состояние гиперкоагуляции, сопровождающееся тромбинемией, усугублялось снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности плазмы крови, которые в норме должны предотвращать развитие состояния тромботической готовности. Нами было установлено, что 8-часовая физическая нагрузка у крыс приводит к снижению показателя микроциркуляции и показателя флакса, что свидетельствует о снижении кровотока в зоне микроциркуляции. Зафиксированное снижение амплитуды эндотелиальных волн, вероятно, обусловлено уменьшением количества эндотелиального оксида азота, выявленное на фоне развития эндотелиальной дисфункции. Отмеченное повышение амплитуды дыхательных волн у крыс после однократной 8-часовой физической нагрузки говорит об уменьшении микроциркуляторного давления и ослаблении оттока крови, что может сопровождаться застойными явлениями в зоне микроциркуляции.

Таким образом, исходя из вышеописанного, можно заключить, что 8-часовая физическая нагрузка приводит к выраженному проявлению признаков развития состояния тромботической готовности, что в литературе описано как угроза развития ДВС-синдрома.

МЕНТАЛЬНОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЕГО НАПРАВЛЕННОЕ ФОРМИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖАНИЕ – ВАЖНЕЙШАЯ ЗАДАЧА ПСИХОСАНОКРЕАТОЛОГИИ

Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, А.Г. Глижин, В.Ф. Фурдуй, В.Г. Врабие
Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Молдова

Ментальное или психическое здоровье, будучи самым ценным достоянием биологической и социальной эволюции, обеспечило не только выживание *Homo sapiens*, адаптацию и главенствующее его положение в животном царстве, но и стало движущей силой в создании благоприятных социальных, материальных, технических и культурных условий жизнедеятельности. Однако по настоящее время отсутствует общепринятое представление о самом феномене «ментальное здоровье» и оно формируется спонтанно, что и предопределило широкое распространение его нарушений, а депрессии – выйти в ближайшем будущем на первый план среди хронических болезней, приобретая общеглобальную значимость и остроту. Наши многолетние исследования показали, что существует лишь единственный путь решения проблемы предупреждения психических нарушений и преждевременной деградации – отказ от практики спонтанного формирования психического здоровья в пользу направленного его создания и сохранения, что обусловило исследования по разработке научных и практических основ направленного формирования и поддержания психического здоровья, ставшие основными задачами новой дисциплины – психосанокреатологии. На базе этих исследований были разработаны научные основы целенаправленного формирования и поддержания психического здоровья: разработаны концепции о психике и о психическом здоровье, установлены факторы и условия их развития, феноменология их проявления, осуществлено структурирование психического состояния, определены предпосылки и пути направленного создания и сохранения психического здоровья, разработан алгоритм определения индивидуального уровня психического здоровья и др. Основные научные положения о психическом здоровье, его направленном формировании и поддержании изложены в только что изданном втором томе «Психическое здоровье. Психосанокреатология. Потребность общества в ее развитии» трактата о «Научных и практических основах санокреатологии».

ТЕОРИЯ ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНЕЙ: ОБЩНОСТЬ И РАЗЛИЧИЯ

А.И. Гоженко
Украинский НИИ медицины транспорта МЗ Украины, Одесса, Украина

На основании собственных и литературных данных разработана концепция надежности пространственно-временного континуума здоровья человека. В отличии от существующих понятий, определяющих здоровье как оптимальное стационарное

состояние, предложено понятие пространственно-временного континуума (ПВК), как непрерывной цепи биосоциальных событий, сопровождающих и формирующих индивидуальную структуру и скорость жизненного цикла человека во времени и пространстве. ПВК здоровья обеспечивает адаптацию во времени и пространстве, надежность которой базируется на безотказности органов и систем организма человека, которая ограничивается 40 годами жизни, а долговечность их функционирования до наступления предельного состояния в два раза превышает период безотказности. Таким образом, ПВК здоровья, по нашим расчетам, обеспечивает биологическую продолжительность жизни в 120 лет. При этом основным критерием состояния здоровья является уровень приспособления к окружающей среде в пределах соответствующих эволюционно сложившихся механизмов, ко всем существующим экологическим параметрам. Обосновывается целесообразность понимания болезни, как одного из состояний ПВК организма в условиях повреждения. Возникающее при этом явление недостаточности органа (системы) компенсируется за счет переформатирования функциональной суперсистемы организма с формированием патологической суперсистемы, реализующей состояние болезни. Показано, что при этом элементная морфофункциональная база болезни базируется на тех же элементах, которые обеспечивают состояние здоровья. В результате, также, обеспечивается приспособление к окружающей среде, однако уровень адаптации снижается вплоть до уменьшения продолжительности жизни. Причем парадигмой болезни следует считать саморазвитие и самодвижение с сохранением адаптации, но с уменьшением долговечности функционирования, вследствие снижения безотказности органов, их надежности и продолжительности жизни (адаптации) в целом. Таким образом, в состоянии здоровья и болезни в организме формируется пространственно-временной континуум, однотипный по элементно-структурно-обеспечивающим адаптацию к окружающей среде (жизнедеятельность), отличия между которыми состоят при болезни в характере и степени повреждения со снижением адаптивной надежности, что и предопределяет отличия формирования ПВК этиологически и патогенетически обусловленные. Эти особенности и определяют специфику управления адаптацией организма как в состоянии здоровья, так и болезни.

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ СТРУКТУРИРОВАНИЯ МЕНТАЛЬНОГО ЗДОРОВЬЯ

Ф.И. Фурдуй, В.К. Чокинэ, В.Ф. Фурдуй, А.Г. Глижин, В.Г. Врабие, С.Г. Вуду
Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Молдова

Из-за отсутствия эталона измерения состояния психического здоровья по настоящее время не представлялось возможным классифицировать его хотя бы по каким-либо признакам. Поэтому на базе разработанных нами научных основ психосанокреатологии, согласно которым психическое здоровье имеет свой относительно специфический характер и формируется в онтогенезе под влиянием разнообразной социальной, научной, экологической и другого рода информации об окружающем мире и о себе, обучения и повседневной деятельности человека, чем предопределяется формирование уникальности и неповторимости психического здоровья для каждого человека. Это послужило основанием предложить эталоном измерения состояния здоровья – «уровень экстериоризации психического здоровья» с уточнением наиболее выраженных психосано-, психодиссано- или психопатогенных признаков или состояний, рефлектирующих личностную идентичность, что дало возможность структурировать уровни экстериоризации состояния психического здоровья в соответствии с доминированием феноменологии психосано-, психодиссано-, психопато- или психотогении на: «психосаногенный уровень психического здоровья», «психодиссаногенный уровень психического здоровья», «психотопатогенный уровень психического здоровья» и «психотогенный уровень психического здоровья» с уточнением и дополнением каждого из них наиболее выраженными психическими признаками и состояниями. Всего выделено 6 групп с 18 возможными уровнями психического здоровья, два (11,1%) из которых рефлектируют саногенное состояние, четыре (22, 2%) – лимитрофное саногенно-диссаногенное состояние, шесть (33,3%) – лимитрофное диссаногенно-психопатогенное состояние, три (16,7%) – лимитрофное психопато-психотогенное состояние, один (5,6%) – психотогенное несовместимое с жизнью состояние.

ОСНОВНЫЕ ПСИХОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

В.К. Чокинэ, А.Г. Глижин, В.Ф. Фурдуй, В.Г. Врабие, З.Б. Георгиу, Е.С. Березовская
Институт физиологии и санокреатологии, Кишинев, Молдова

Психическое здоровье, будучи генетически детерминированным, формируется в онтогенезе в процессе ознакомления с окружающим миром, под воздействием социальных факторов, ассимиляции знаний об окружающем мире и о себе, обучения и воспитания, повседневной деятельности и др. Поэтому при исследованиях, целью которых было разработать методы и способы направленного влияния на формирование и поддержание психического здоровья, возникла необходимость структурирования возможных психогенных факторов, воздействующих на психическое здоровье. Установлено, что психосаногенное влияние оказывают те факторы и условия, которые оцениваются субъектом как значимые для себя, других или природы, формируют долговременную память, обеспечивают адекватное восприятие и реальное рефлектирование мозгом внутренней и внешней среды, способствуют социальным взаимоотношениям, когнитивной деятельности и проявлению чувства удовольствия. Для психодиссаногенных факторов характерна не только необходимость оценки субъектом, как значимой для себя, других или природы, а также они должны провоцировать кратковременную или эпизодическую фрустрацию, индуцировать раздражительность, импульсивность, агрессивность, фобии, чрезмерный стресс, астению, апатию, депрессию и др. С развитием интеллектуальной сферы общества и научно- технической революции психогенные факторы не только количественно прогрессируют, но и приобретают все более стрессогенный, весьма агрессивный характер. При этом, если учесть, что общество выработало этические нормы, которые противоречат естественной реализации поведения в стрессовых ситуациях, резко возрастает диссаногенное влияние психогенных факторов, из-за чего они становятся доминирующими в развитии психических расстройств. Продолжительность и интенсивность воздействия психогенных факторов в целях саногенного влияния на создание и сохранение психического здоровья должны быть соотнесены с адекватностью результирующего их воздействия на отражение внутренней и внешней среды, на ориентацию в социуме, во времени и в пространстве.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПСИХИЧЕСКОГО И ВЕГЕТАТИВНОГО В ПРОЦЕССЕ АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ

Ф.А. Шукуров
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

Множество факторов, изменяющих образ жизни и здоровье студентов, создают достаточные предпосылки для утомления обучающихся и следствием этого должно быть включение защитно-приспособительных реакций (Н.А. Агаджанян, 2006; Ф.А. Шукуров, 2014). Проблема адаптации к изменившимся условиям состоит в том, чтобы «цена адаптации» не выходило за пределы индивидуального «лимита», то есть не приводила к перенапряжению и истощению регуляторных механизмов, что способствует снижению уровня здоровья. Целью нашего исследования явилось комплексное изучение состояния автономной нервной системы во взаимосвязи с межличностными отношениями, характеризующими устойчивость студентов к эмоциональному стрессу. Нами обследовано 480 студентов, у которых изучали состояние автономной нервной системы по основным статистическим вариативности сердечного ритма. Для оценки типов межличностных отношений использовали тест Спилберга, адаптированный Ю.Л. Ханиным (1981). Анализ сравнительной характеристики межличностных отношений и состояния автономной нервной системы позволил выделить следующие типы адаптации, отражающие индивидуальные особенности организма по психовегетативному статусу: 1) адаптация полностью завершена – когда умеренному и низкому уровню ЛТ и РТ соответствует нормотонический и ваготонический тип взаимодействия отделов АНС (I-II типы КРГ, низкие значения амплитуды моды, индекса напряжения и высокие показатели моды, вариационного разброса и среднеквадратичного отклонения); 2) адаптация не завершена, но протекает адекватно: а) когда умеренному и низкому уровню ЛТ и РТ соответствует симпатикотонический тип взаимодействия отделов АНС (III-IV типы КРГ, низкие значения вариационного разброса, среднеквадратичного отклонения, моды и высоких показателей индекса напряжения, амплитуды моды); б) высокому уровню ЛТ и РТ соответсвует нормотонический и ваготонический тип взаимодействия отделов АНС(I-II типы КРГ, низкие значения амплитуды моды, индекса напряжения и высокие показатели моды, вариационного разброса и среднеквадратичного отклонения);); 3) дизадаптация – нарушение адаптационных возможностей организма, когда высокому уровню ЛТ и РТ соответсвует симпатикотонический тип взаимодействия отделов АНС.

Таким образом, комплексное исследование состояния автономной нервной системы и межличностных отношений позволяет выделить три основные типы адаптации к действию эмоционального стресса с учетом индивидуальных особенностей.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ЮНОШЕЙ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Л.Д. Цатурян, Л.О. Ануфриенко, Т.В. Абасова
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

Современные условия ограничивают возможности диагностики, выдвигая ряд необходимых критериев для выбора методов исследования. С учетом превентивно-персонализированного подхода нами была проведена оценка регуляторных систем организма юношей студентов на программно-аппаратном комплексе «Варикард 2.5». В нашем исследовании приняли участие 137 юношей студентов медицинского ВУЗа 2 курса. Критерием распределения обследуемых студентов на группы явился показатель активности регуляторных систем (ПАРС), в ходе ранжирования нами выделено четыре группы с дальнейшим анализом спектральных характеристик сердечного ритма (HF, LF, VLF, ULF, мс) и стрессового индекса (SI). Статистическая обработка осуществлялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа программного комплекса IBM SPSS Statistics 23. I группу студентов составили студенты с ПАРС1-3 – 11%, II группу ПАРС4-5 – 29%. Студенты III группы ПАРС6-7 – 47% – находились в состоянии неудовлетворительной адаптации, а у IV группы студентов, ПАРС8-10–13% , наблюдалось истощение регуляторных систем организма, что свидетельствует об общей стрессированности. Минимальные значения SI отмечены в I группе студентов – 125,7 ед., а максимальные в IV группе 638,8 ед. (p=0,002), что свидетельствует о выраженном напряжении сосудистого тонуса. Показатель спектральных характеристик LF в I группе составил 606,18 ед., а в IV группе имел наибольшие значения – 941,4 ед. (p=0,009), что связано с максимальной активностью симпатического отдела вегетативного контура. Значение показателя VLF в ходе исследования в I группе составило 483,1 ед., в IV группе полученные данные были достоверно ниже – 155,6 ед. (p=0,0001). Значения показателя ULF составили 365,6 ед. в I группе и 124 ед. в IV группе (p=0,015) соответственно. Данные показатели иллюстрируют снижение активности метаболических процессов и ослабление адаптационных возможностей организма. ПАРС является важной составляющей в комплексном подходе к оценке функционального состояния организма студентов, постольку может служить ценным ресурсом донозологической диагностики кардиоваскулярной патологии.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ

С.В. Михайлова, Т.В. Сидорова, Т.А. Полякова, А.Я. Антонов, А.С. Лосев, О.А. Полуянова, М.Ю. Махонин, С.Г. Съемова
Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Арзамасский филиал, Арзамас, Россия

В настоящее время разработано большое количество методов определения уровня здоровья, отражающих пределы адаптации и функциональные резервы, физическую и умственную работоспособность. Комплексная оценка уровня здоровья на основе различных подходов позволяет получить полнообъемную информацию о функционировании организма. Целью проведенного исследования стал анализ показателей здоровья, полученных по результатам профилактических обследований 1302 студентов (453 юноши и 849 девушек) 18-25 лет. Программа обследования включала анкетирование, антропометрию, биоимпедансометрию, кардиоинтервалографию, определение биологического возраста (БВ), уровня общего холестерина и глюкозы, ангиологический скрининг. Изучение показателей БВ, которое характеризует функциональное состояние организма в целом, выявило, что у половины студентов он соответствует паспортному, а у 19,3% определен замедленный темп старения орга-

низма. У 45,0% студентов, согласно значениям ПАРС, здоровье находится в зеленой зоне, т.е. состояние оптимального и умеренного напряжения регуляторных систем, полной или достаточной уравновешенности организма с внешней средой. Оценка физического здоровья показала, что большинство студентов имеют средний (42,2%), выше среднего (27,8%) и высокий (8,0%) уровни физических возможностей. Больше половины студентов (68,6%) имеют нормальное весо-ростовое соотношение и соответственно гармоничное физическое развитие. У большей численности студентов (более 80%) биохимические параметры (уровень сахара и глюкозы), а также лодыжечно-плечевой индекс соответствуют норме. Анализ калорийности питания студенческой молодежи выявил, что у большинства студентов она соответствует норме (60,7% юношей и 58,2% девушек). Недостаточное количество калорий в рационе питания выявлено у 12,8% юношей и 28,5% девушек. Суточный рацион чрезмерной калорийности выявлен у 21,5% юношей и 13,3% девушек. У юношей средние значения активной клеточной массы (АКМ), общей воды (ОВ) и основного обмена выше, чем у девушек на 9,19%, 5,47% и 343,1 ккал соответственно. Содержание жировой массы, наоборот, ниже, чем у девушек на 9,0%. Компонентный состав тела молодежи с замедленным темпом старения отличается более низкими средними значениями жировой массы тела и более высокими значениями АКМ и ОВ.

ВЛИЯНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ

С.В. Михайлова, Т.В. Сидорова, А.Я. Антонов
Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Арзамасский филиал, Арзамас, Россия

Для оценки физического здоровья (ФЗ) часто используется метод индексов, преимуществом которого является комплексная оценка функционального состояния по совокупности признаков в их взаимосвязи. Изучение ФЗ с учетом уровня двигательной активности и принадлежности к различным физкультурным группам (ФГ) дает более объективную оценку, что является целью проведенного исследования. Для оценки ФЗ было проведено проспективное наблюдение 580 студентов 17-22 лет в течение 2010/18 гг., у которых рассчитаны: BMI (МТ/ДТ2), жизненный индекс (ЖИ=ЖЕЛ/МТ), силовой индекс (СИ= ДПК/МТ), индекс Кердо (ИК=100х(1-ДАД/ЧСС)), индекс Робинсона (ИР= ЧССхСАД/100), адаптационный потенциал (АП), разработанный Р.М. Баевским и соавт., использованы рекомендации В.П. Казначеева рассматривать степени АП в качестве уровней здоровья. Все студенты распределены на три ФГ: 1 – основная, 2 – подготовительная, 3 – специальная. Результаты BMI свидетельствуют о возрастании численности студентов с избыточной МТ на старших курсах, относящихся чаще к 2 и 3 ФГ и в большей степени выраженного среди юношей. Большая доля низких значений ЖИ и СИ выявлена в 3 ФГ, как среди юношей, так и среди девушек. Значения ИК в диапазоне эйтонии выявлены у большинства юношей. Отклонений нервной регуляции парасимпатического характера во всех ФГ больше среди юношей, соответственно среди девушек более выражена симпатикотония. У большинства студентов значения ИР находятся в пределах нормы и симпатических влияний, увеличивающиеся с распределением по ФГ. В 1 и 2 ФГ с 1 уровнем здоровья выявлено по 67,7% юношей, это в 2 раза больше, чем в 3 ФГ. Треть юношей 3 ФГ имеет 3 уровень здоровья и неудовлетворительный АП. Девушек в 1 и 2 ФГ с 1 уровнем здоровья, также в 2 раза больше, чем со 2 уровнем здоровья. Незначительная доля девушек, по сравнению с юношами, определена с 3 уровнем здоровья, а также с 4 уровнем – 1,1% в 1 ФГ, 3,1% в 2 ФГ и 3,7% в 3 ФГ. Корреляционный анализ показателей 1 ФГ выявил сильные связи между ЖИ и СИ, ЖИ и ИР, СИ и ИР. Во всех ФГ с ростом BMI увеличивается АП. Отмечена обратная зависимость АП от ЖИ и СИ. Увеличение МТ отрицательно сказывается на качестве ЖИ и СИ, а увеличение BMI ведет к росту ИР. У юношей в большей степени, чем у девушек, включаются парасимпатические влияния при увеличении МТ и BMI.

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ

О.А. Баев, И.А. Ладыш
Луганский национальный аграрный университет

Исследован адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы организма 18-20-летних юношей и девушек. В исследованиях приняли участие студенты младших курсов высших учебных заведений. Основную группу составили юноши и девушки в возрасте от 18 до 20 лет, систематически занимающиеся видами спорта циклической направленности. В контрольную группу вошли юноши и девушки соответствующего возраста, не занимающиеся спортом и обучающиеся по обычной программе физического воспитания. Адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы организма ($АП_Б$) определяли по методике Р.М. Баевского.

Показатели $АП_Б$ у юношей основной группы оказались более оптимальными, чем в контрольной группе. Так, у 18-летних юношей основной группы $АП_Б$ составляет 1,91±0,03 у.е., а у их ровесников контрольной группы достигает 2,05±0,03 у.е. ($p<0,01$). Аналогичные результаты получены при исследовании 19 и 20-летних юношей, что указывает на повышение адаптационного потенциала организма юношей под влиянием длительных физических нагрузок. Оценка индивидуальных величин $АП_Б$ не обнаружила у обследованных юношей основной и контрольной групп случаев срыва адаптации и неудовлетворительной адаптации. Анализ процентного распределения лиц с разной оценкой $АП_Б$ на всех этапах исследования выявил в основной группе больший процент юношей с удовлетворительной адаптацией (86,7% – 93,3% обследованных), чем среди юношей контрольной группы (66,7–73,3% обследованных). В то же время, среди юношей контрольной группы наблюдается больший процент лиц с напряжением механизмов адаптации (26,7% – 33,3% обследованных), чем среди юношей основной группы (6,7–13,3 % обследованных).

Параметры $АП_Б$ у девушек основной группы также оказались более оптимальными, чем в контроле. У 18-летних девушек контрольной группы они достигали 2,06±0,04 у.е и достоверно ($p<0,01$) отличались от аналогичных величин у девушек основной группы (1,89±0,03 у.е.). Эта тенденция сохранялась на всех этапах исследования. Оценка индивидуальных значений $АП_Б$ не выявила среди девушек основной и контрольной групп лиц с неудовлетворительной адаптацией и срывом адаптации. Количество студенток с удовлетворительной адаптацией в основной группе в течение всех этапов исследований оказалась

больше (83,3–90,0% обследованных), чем в контроле (63,3–66,7% обследованных). При этом, среди девушек контрольной группы обнаружен больший процент лиц с напряжением механизмов адаптации (33,3–36,7% обследованных), чем в основной группе (10,0–16,7% обследованных). Следовательно, под влиянием длительных физических нагрузок происходит рост адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы организма девушек.

ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ В УСЛОВИЯХ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ

И.И. Шошина[1], И.С. Соснина[2], К.А. Зеленский[2], С.В. Пронин[1], В.Ю. Карпинская[3], В.А. Ляховецкий[1]
[1]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; [2]Институт медико-биологических проблем РАН, Москва; [3]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Целостность зрительного восприятия одно из важнейших свойств восприятия, обеспечивающее построение мозгом внутренней картины внешнего мира. Важную роль в обеспечении целостности восприятия играет характер взаимодействия магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной нейронных систем. В ходе изучения функционального состояния этих систем в условиях хронического стресса показано повышение чувствительности магноцеллюлярной системы (Shoshina I.I. et al., International Journal of Psychophysiology, 2018), обеспечивающей глобальный механизм анализа зрительной информации. Полученные данные позволили предположить, что в условиях экстремальных воздействий возможно изменение характера взаимодействия оппонентных нейронных систем в результате повышения чувствительности магноцеллюлярной системы. С этой целью было предпринято исследование по изучению функционального состояния и характера взаимодействия магно- и парвоцеллюлярной нейронных систем в условиях «сухой» иммерсии, используемой для моделирования физиологических эффектов невесомости.

В исследовании приняли участие 13 добровольцев. Регистрировали контрастную чувствительность зрительной системы в разных диапазонах пространственных частот, основываясь на представлениях о том, что нейроны магноцеллюлярной системы, чувствительны к низким пространственным частотам, парвоцеллюлярной системы – к высоким пространственным частотам. В качестве стимулов использовали элементы Габора. Установлено повышение контрастной чувствительности в диапазоне низких пространственных частот на третий день нахождения в условиях иммерсии и через день после окончания эксперимента, по сравнению с фоновыми значениями. В остальной период времени нахождения в иммерсии испытуемые демонстрировали контрастную чувствительность такую же, как и до начала эксперимента. Чувствительность в диапазоне высоких пространственных частот в эксперименте не изменялась. Таким образом, в условиях адаптации к экстремальным воздействиям, в частности в условиях микрогравитации, изменяется характер взаимодействия магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования оценки функционального состояния магноцеллюлярной системы в качестве маркера адаптации. *Выполнено при поддержке РФФИ (грант №19-013-00036).*

ЭТНИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В СТАНОВЛЕНИИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ЛИЦ ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА РЕСПУБЛИКИ КАРАКАЛПАКСТАН (УЗБЕКИСТАН)

В.О. Еркудов[1], А.П. Пуговкин[1], А.Т. Матчанов[2,3], Б.Ю. Ахмедова[3], К.У. Розумбетов[2]
[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; [2]Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, Нукус, Узбекистан; [3]Нукусский филиал Ташкентского педиатрического медицинского института, Нукус, Узбекистан

Целью данной работы является сравнительная характеристика этнического разнообразия внутригрупповых антропометрических различий и у юношей и девушек, проживающих на территории Каракалпакии. Материалы и методы: проведено комплексное антропометрическое обследования 111 (из них 47 девушек и 64 юноши) в возрасте от 17 до 19 лет. Измеряли 47 показателей, среди которых: габаритные параметры строения тела, грудной клетки, таза, длины и ширины сегментов верхней и нижней конечности, толщину кожно-жировой складки (КЖС) в 12 местах, жизненную емкость легких (ЖЕЛ), кистевую силу мышц (КСМ) правой и левой руки. Определена национальная принадлежность каждого испытуемого: казахи – 10 девушек, 15 юношей; узбеки – 14 девушки, 13 юношей; туркмены – 12 девушки, 14 юношей и каракалпаки 11 девушек, 22 юноши. Статистичекую обработку осуществляли с помощью теста Краскелла-Уоллиса и критерия Вилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на множественность сравнений по Бонферрони. Статистически значимыми считали результаты при $p<0,05$. В результате получены характеристики физического развития испытуемых с учетом их этнической и гендерной принадлежности, о чем свидетельствует статистически значимые отличия значений соответствующих антропометрических показателей. Обнаружено, что юноши-казахи имеют большую длину голени, ширину таза и величину КЖС на плече и голени, чем юноши-узбеки. Юноши-туркмены отличаются большей шириной таза и КЖС на голени, чем юноши-узбеки. Юноши-каракалпаки имели меньшую длину голени и толщину КЖС, чем туркмены и казахи и узбеки, а также меньшую ширину таза, чем казахи. Масса тела, верхушечная длина тела, длина ноги, поперечный диаметр грудной клетки, окружность и ширина таза, обхват грудной клетки, величина КЖС на лице, голени, а также ЖЕЛ и КСМ на правой и левой руке у девушек-каракалпачек значительно превышала значения данных показателей у представительниц других национальностей. Выводы: результаты подобных исследований открывают возможность для выявления этнических, гендерных и регионарных особенностей физического развития у лиц не только представленного в данной работе возраста, но и других различных возрастных категорий.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА PPARG И БАЗОВЫХ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ У ЖЕНЩИН С РАЗНОЙ ВЕЛИЧИНОЙ ЖИРОВОГО КОМПОНЕНТА

Ю.Л. Масленникова
Рыбинский государственный авиационный технический университет им. П.А. Соловьёва, Рыбинск, Россия

Целью исследования было изучить ассоциации генетических маркеров и фенотипических особенностей человека. Определяли взаимосвязь между частотой полиморфных вариантов гена PPARG (peroxysome proliferator activated γ receptor gene)

34C>G, (p.Pro12Ala, rs1801282:peroxysome proliferator activated γ receptor gene, локализованного в локусе 3p25) одного из ключевых транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию множества генов, вовлеченных в обмен жирных кислот и глюкозы и основными фенотипическими параметрами у женщин с разной массой тела и величиной жирового компонента. У 68 здоровых женщин 18–27 лет определили основные компоненты состава тела, были составлены 4 группы с разной величиной массы тела и содержанием жирового компонента: 1 группа – женщины с массой тела (МТ) до 50 кг и процентным содержанием жира (Ж) 25,7±1,35%; 2 гр – МТ – 50–55 кг и Ж – 31,9±2,1%; 3 гр – МТ – 55–60 кг, Ж – 34,35±1,75%; 4 гр – МТ – 60 кг и более, Ж – 37,3±1,6%. Анализировали полиморфизм гена PPARG (34C>G (Pro12Ala), rs1801282). Выделение ДНК проводили из венозной крови, замены одиночных нуклеотидов определяли с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ЗАО«НПФ ДНК-Технология», Россия). Выявлены более высокие частоты высокопротективного аллеля G в группе 3 у женщин с оптимальной массой тела 55–60 кг и содержанием жира – 34,35±1,75%. Суммарное число умеренно протективных генотипов C/G и G/G встречалось чаще также в группе женщин 3 и составило 80%, что достоверно больше в сравнении с группами 1, 2 и 4 (p=0,087). Наибольшее число носительниц генотипа C/C обнаружено в группе 1, наименьшее – в группе 3 (20% p=0,287). Обнаружено, что гомозиготный вариант G/G в группах 1, 2 и4 не встречался. Показано, что полиморфизм гена PPARG ассоциируется с различными антропометрическими и композиционными показателями у женщин с разной массой и составом тела. Найдены достоверные отличия в частоте встречаемости генетического маркера гена PPARG (аллель G), регулирующего углеводный обмен у женщин с разным содержанием жирового компонента состава тела. У женщин с малой (менее 50 кг) и большой массой тела (более 65 кг) и избыточным содержанием жира (более 35%) обнаружен повышенный генетический риск в отношении заболеваний, связанных с нарушениями углеводного обмена.

СОСТОЯНИЕ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА АКТИВНЫЕ ТОЧКИ МЕРИДИАНОВ

Ли Санг Унг, Ф.А. Шукуров
Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Таджикистан

В настоящее время при лечении многих заболеваний широко используется акупунктура (Е.А. Гурьянова, 2011; L.W. Chou 2009; Y.C Park., 2009). Это можно объяснить безвредностью применения иглорефлексотерапии, относительной простотой в руках подготовленных специалистов. Целью нашего исследования явилось изучение состояния автономной нервной системы при действии на активные точки меридиан желудка, поджелудочной железы, легкого, толстого кишечника, сердца и почки. Нами обследовано 120 здоровых людей. Для оценки состояния автономной нервной системы (АНС) использовали статистические показатели сердечного ритма: среднее значение кардиоинтервала, вариационный разброс (ВР), среднеквадратичное отклонение (СКО), моду (Мо) и амплитуду моды (АМо). Показатели регистрировали на аппарате КИГ до воздействия на активные точки, сразу после воздействия иглами на активные точки и после 30 мин воздействия. Анализ результатов показывает, что значительно уменьшается (на 47%) СКО, ВР (на 20%), АМо увеличивается (на 19%) при воздействии на активные точки меридиана сердца. Такая же динамика наблюдается при воздействии на меридиан почек. Анализ результатов по меридиану желудка показывает, что СКО сразу после воздействия на активные точки уменьшается на 15%, а через 30 мин после воздействия – увеличивается на 15%, ВР на 17% увеличивается сразу после воздействия и на 10% через 30 мин после воздействия. АМо увеличивается на 14% сразу после воздействия. Анализ результатов по меридиану поджелудочной железы показывает, что значение RRcp укорачивается на 13% через 30 мин после воздействия, СКО уменьшается сразу после воздействия на активные точки (на 17%) и через 30 мин после воздействия (на 27%), ВР сразу после воздействия на активные точки уменьшился на 22%. Анализ результатов по меридиану легкого показывает, что ВР резко уменьшается (на 22%) через 30 мин после воздействия, СКО резко увеличивается (на 25%) через 30 мин после воздействия, Мо увеличивается (на 10%) через 30 мин после воздействия. Анализ результатов по меридиану толстого кишечника показывает, что ВР уменьшается сразу (на12%) и резко уменьшается через 30 мин после воздействия (на 38%), СКО увеличивается сразу после воздействия на активные точки (на 13%) и через 30 мин после воздействия (на 17%), Мо и АМо практически не изменяются.

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЙ ТРЕМОР КАК ГЕТЕРОГЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

З.М. Муружева[1], А.А. Ежов[2], И.С. Ивлева[1], В.А. Майстренко[1], М.Н. Карпенко[1,2]
[1]Институт экспериментальной медицины; [2]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

Эссенциальный тремор (ЭТ) – распространенное экстрапирамидное заболевание, проявляющиеся постурально-кинетическим тремором рук и/или других частей тела, а также другими моторными и немоторными симптомами. В последние годы широко обсуждается клиническая неоднородность ЭТ, однако, комплексных исследований, посвященных оценке биохимических и электрофизиологических показателей, сопряженных с выраженностью имеющихся у пациентов моторных и немоторных нарушений и с учетом их неоднородности, практически нет. ***Цель исследования*** – выявить клинико-биохимические и электрофизиологические признаки, определяющие гетерогенность ЭТ , посредством кластерного анализа. Пациенты и методы. Было обследовано 75 пациентов с ЭТ. Для оценки выраженности моторных и немоторных нарушений использованы следующие шкалы: Шкала оценки тяжести тремора Fahn–Tolosa–Marin (FTM), Шкала повседневной активности для пациентов с тремором, Шкала MoCA, Шкала депрессии Бека. Всем пациентам проводили регистрацию синхронной записи поверхностной ЭМГ с мышц-антагонистов предплечья, в покое и при нагрузке. Концентрацию цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в крови пациентов с ЭТ определяли методом ИФА, содержание мочевой кислоты колориметрическим методом. Кластеризацию данных проводили методом k-средних. Значимость разделения показателей на кластеры устанавливали на уровне p<0,05. Обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. ***Результаты.*** При последовательном выделении от 4 до 2 кластеров наиболее показательным оказалось разделение пациентов на три подтипа. Для ЭТ первого подтипа характерны когнитивные нарушения, низкоамплитудная треморная активность, наиболее высокий уровень ИЛ-1β,ИЛ-6. Вто-

рой подтип ЭТ характеризуется наиболее выраженным тремором, наличием депрессии, высокоамплитудной треморной активностью, наибольшим уровнем ИЛ-8 и наименьшим уровнем мочевой кислоты. ЭТ третьего подтипа имеет наиболее легкое течение, для него характерны ранний дебют заболевания, отсутствие немоторных симптомов и наименьший уровень провоспалительных цитокинов. По клинико-биохимическим и электрофизиологическим показателям ЭТ подразделяется на три относительно однородных подтипа, каждый из которых может рассматриваться как самостоятельная единица.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Д.П. Покусаева[1], М.Ю. Яковлев[1,2]
[1]НИИ общей патологии и патофизиологии; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

В настоящее время холестериновая теория атеросклероза не является доминирующей. Хроническое иммунное воспаление рассматривается как основной механизм атерогенеза. Избыток эндотоксина (ЭТ) в общем кровотоке способен индуцировать хроническое воспаление. Изучены общие механизмы транспорта холестерина (ХС) и ЭТ в системном кровотоке. Все вышеизложенное и побудило нас к проведению исследования и оценке роли системной эндотоксинемии (СЭЕ) в атерогенезе. Обследовано 104 пациента умеренной группы риска развития атеросклероза по шкале ASCVD. Пациенты были разделены на группы в зависимости от состояния стенки сонных артерий (БЦА): группа «Норма» с неизмененной структурой стенки, группа «ТИМ» с утолщенным комплексом интима-медия, группа «АСБ» с выявленной одной и более атеросклеротической бляшкой. Всем пациентам определялся уровень ЭТ микро-ЛАЛ-тестом, оценивались показатели липидного профиля (ХС, триглицериды, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, индекс атерогенности). Если рассматривать атеросклероз как динамическую модель в зависимости от выраженности ультразвуковых изменений стенки артерии, то последовательность событий можно представить следующим образом. Показатели липидного профиля в пределах нормальных значений, отсутствие факторов риска развития атеросклероза, нормальная структура стенки БЦА – группа «Контроль». Сохранение интактной стенки БЦА при росте ИА, концентрации ЛПНП и ХС – группа «Норма». При утолщении и уплотнении стенки мы отмечаем нормализацию ИА, уровня ЛПНП и ХС – группа «ТИМ» При формировании атеросклеротической бляшки регистрируется прирост ИА, повышение концентрации ЛПНП и ХС – группа «АСБ».

РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ОРГАНИЗМА ПРИ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИОДОНТИТОМ

А.О. Серобян, С.В. Полищук, В.В. Полищук
Кубанский государственный медицинский университет МЗ РФ, Краснодар, Россия

Острый периодонтит, при котором затруднен отток экссудата и обострение хронического сопровождаются болью различной интенсивности, которая значительно затрудняет процесс пережевывания пищи и, как следствие, служит пусковым моментом в развитии стресса. Возникающая боль вызывает нарушение общего состояния организма и сопровождается снижением регуляторно-адаптивных возможностей. У каждого человека восприятие боли зависит от порога чувствительности, психологического статуса и типа нервной системы, поэтому целью работы явилась оценка влияния болевого синдрома на регуляторно-адаптивные возможности организма при разных формах периодонтита. В исследовании приняли участие 120 пациентов с периодонтитом в стадии обострения, которым наряду со стандартным стоматологическим обследованием проводили оценку регуляторно-адаптивных возможностей методом сердечно-дыхательного синхронизма (СДС) до и после лечения. СДС развивается при произвольном дыхании с частотой, превышающей исходную ЧСС, благодаря взаимодействию внутрисердечного генератора ритма с сигналами, поступающими к нему по блуждающим нервам из продолговатого мозга, что указывает на интегративный характер пробы. По параметрам пробы СДС рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса (иРАС). Интенсивность острой боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (Visual Analog Scale, VAS) и цифровой рейтинговой шкале (Numerical Rating Scale, NRS), которые чувствительны для определения острой боли, определяли линейный коэффициент корреляции.

У пациентов после лечения острого периодонтита иРАС увеличивался на 253,3%, при хроническом гранулирующем периодонтите − на 92,9%, при хроническом фиброзном периодонтите − на 84,2%, при хроническом гранулематозном периодонтите − на 43,1%. Значения иРАС после снятия болевого синдрома у пациентов не достигали значений здорового человека, что указывает на влияние патологического процесса на организм. Между иРАС и интенсивностью болевого синдрома по шкале VAS и по шкале NRS была умеренная обратная корреляционная связь, коэффициент корреляции 0,71 и 0,70 соответственно. Таким образом, после эффективного лечения гранулирующего, гранулематозного и фиброзного периодонтитов, приводящего к устранению боли, регуляторно-адаптивные возможности улучшались по сравнению с таковыми до лечения.

РЕЛАКСАЦИОННЫЙ ТИП ДОЛГОВРЕМЕННОЙ АДАПТАЦИИ СПОРТСМЕНОВ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ

Ю.П. Денисенко[1], А.М. Ахметов[1], Р.Р. Валинуров[1], Р.А.Гумеров[1], Л.Г. Яценко[2]
[1]Набережночелнинский государственный педагогический университет, Набережные Челны; [2]Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров, Санкт-Петербург, Россия

Способность к адаптации является основой жизни и индивидуального развития биологических систем. Приспособляемость, как показали наши исследования, находится в прямой зависимости от функциональной активности тормозных процессов центральной нервной системы, мощности тормозно-релаксационной функциональной системы срочной адаптации и защиты от экстремальных воздействий (ТРФСЗ) и скорости произвольного расслабления (СПР) скелетных мышц. Именно за счет повышения СПР мышц, возникающего при активизации ТРФСЗ на фоне нарушений в соотношениях важнейших гомеостатических констант в организме, осуществляется практическая реализация защитной функции, направленной, прежде всего,

на экономное расходование энергии, повышение эффективности и скорости восполнения энергетических ресурсов организма. Регулярные занятия спортом способствуют восстановлению и совершенствованию собственных физиологических механизмов срочной адаптации и защиты. Однако, как показывает наш многолетний опыт и результаты экспериментов, обычных занятий спортом еще не достаточно для эффективного решения этой сложной проблемы. Необходима разработка принципиально новой комплексной системы специальной физической и функциональной подготовки, использование которой с раннего детского возраста обеспечит всестороннее развитие и совершенствование тормозно-релаксационных процессов, собственных механизмов защиты и формирование наиболее выгодных для организма рациональных типов долговременной адаптации и индивидуального развития. Для лиц релаксационного типа характерна сбалансированность возбудительных и тормозных процессов ЦНС, высокая скорость расслабления мышц, отличная регуляция и координация движений. У них преобладает самый экономичный- эукинетический тип кровообращения, регистрируется высокая экономичность и эффективность деятельности сердца, минимальный уровень энергетических затрат, высокая скорость восстановительных процессов, высокая физическая работоспособность. С увеличением СПР скелетных мышц и формированием релаксационного типа долговременной адаптации прогрессивно снижается спортивный травматизм и, соответственно, столь же прогрессивно улучшается здоровье спортсменов.

DIVING REFLEX: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Б. Заварина[1], Т.И. Баранова[1], Т.А. Землянухина[1], Е.Ю. Подъячева[1], Т.В. Рыбьякова[2], Е. Симановский[1]
[1]Санкт-Петербургский государственный университет, [2]Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта

Выполнение человеком физической работы в воде отличается от работы в условиях воздушной среды. При погружении в воду реализуется нырятельный рефлекс: происходит остановка дыхания и на фоне активации как парасимпатической, так и симпатической нервной системы, развивается брадикардия, сужаются периферические сосуды, в условиях гипоксии кровоток перераспределяется к жизненно важным органам – головному мозгу и сердцу; в то же время физическая нагрузка требует мобилизации газотранспортных систем организма. В связи с этим возникают вопросы, как организм спортсменов справляется с этой конфликтной ситуацией, как влияет реализация нырятельного рефлекса на мобилизацию функциональных резервов. Нашими исследованиями ранее установлено, что организм каждого человека по разному реагирует на погружение в воду: отличаются время задержки дыхания в воде на вдохе или на выдохе, латентный период развития брадикардии, выраженность брадикардии, время восстановления электрокардиограммы после апноэ в воде, насыщение крови кислородом, характер изменения артериального давления, сдвиг вегетативного баланса, переходные процессы, волновая структура сердечного ритма во время и после погружения, которая обеспечивается как симпатическими, так и парасимпатическими механизмами, сопряженными с барорефлекторной регуляцией, – все это говорит о том, что необходимо базироваться на индивидуальном подходе к оценке данных каждого конкретного исследуемого человека. В настоящей работе нами обследовано 36 спортсменок синхронного плавания, 20 пловцов, 5 фридайверов. На основе разработанной ранее методики (Баранова Т.И., 2005) проведена оценка характера реализации защитных сердечно-сосудистых реакций спортсменов при имитации ныряния в лабораторных условиях (определен тип diving reflex), а также в условиях бассейна. Проведена сравнительная оценка реактивности парасимпатического и симпатического каналов регуляции сердечно-сосудистой системы во время погружений в воду нетренированных людей и спортсменов. Методами реографии исследован мозговой, легочный и периферический кровоток. Выявлены благоприятные и неблагоприятные типы реализации нырятельной реакции для спортсменок синхронного плавания, пловцов и фридайверов.

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ БАДМИНТОНИСТОВ К АСИММЕТРИЧНЫМ ДВИГАТЕЛЬНЫМ НАГРУЗКАМ

Э.Р. Румянцева, Е.В. Тарасова
Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

Бадминтон является одним из наиболее популярных видов спорта в мире и количество занимающихся им растет. Увеличение числа спортсменов неизбежно ведет к повышению конкуренции и, как следствие, росту результативности в соревновательной деятельности. Данная тенденция способствует «омоложению» бадминтона, усилению требований к функциональным системам организма и увеличению объема и интенсивности тренировочного процесса. Бадминтон относится к видам спорта, где наблюдается функциональная асимметрия в работе систем организма: морфометрических показателей, нервно-мышечной проводимости ведущих мышечных групп, правосторонней и левосторонней двигательными функциями исполнительных органов. Все это может отразиться на гармоничности физического развития спортсмена, его координационных способностей и значительно сузить диапазон разносторонности проявления спортивного мастерства. В связи с этим, изучение особенностей адаптации бадминтонистов к асимметричным двигательным нагрузкам в условиях тренировочного процесса является актуальным. Цель исследования: выявить особенности постуральной устойчивости, сенсомоторной координации и асимметрии нервно-мышечной проводимости ведущих мышц спортсменов-бадминтонистов различных возрастно-квалификационных групп. Работа проводилось на базе Поволжской государственной академии физической культуры, спорта и туризма. В исследовании приняли участие спортсмены-бадминтонисты трех возрастно-квалификационных групп: начальной подготовки, спортивного совершенствования и спортивного мастерства. К контрольной группе отнесены лица, не занимающиеся спортом, отнесенные к первой группе здоровья соответствующего возраста. Был проведен сравнительный анализ функционального состояния нервно-мышечного аппарата и его проводящей функции с помощью четырехканального электронейромиографа, уровня постурального контроля на стабилографическом аппаратно-программном комплексе «Стабилан 01-2» и сенсомоторной координации на аппаратном комплексе «НС-психотест». Выявлено, что в ходе многолетней тренировочной практики с ростом спортивного мастерства увеличивается проявление степени асимметрии по исследуемым показателям. Вывод: выявлены закономерности адаптации спортсменов-бадминтонистов к асимметричным двигательным нагрузкам.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ МЕДИТАЦИИ НА АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Р.Н. Семенюк[1,2], Е.Ю. Кутина[3]
[1]Инновационный центр Олимпийского комитета России; [2]МГУ им. М.В. Ломоносова; [3]Федереальная медико-биологическая ассоциация России, Москва, Россия

Изучение влияния медитации на активность головного мозга идет давно, но эффекты от различных типов медитации еще до конца не изучены. Мы обратили внимание на медитацию, основанную на осознанном дыхании. В исследовании приняли участие 14 человек. Испытуемых поделили поровну на две группы: эксперты, медитаторы с большим опытом, и новички, люди без опыта медитации. Электроэнцефалограмму регистрировали в 8 отведениях (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1 и O2) с помощью прибора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (модификация «Мини») в трех состояниях: спокойное бодрствование с открытыми и с закрытыми глазами, а также во время медитации. У экспертов медитация заключалась в выполнении 12 циклов дыхания (самавритти-пранаямы) в пропорции 1:1 (вдох–выдох) с отслеживанием количества сделанных дыхательных циклов. Группе новичков было необходимо следить за движением грудной клетки во время дыхания и считать вдохи-выдохи. В системе MatLab анализировали электроэнцефалограмму по одной минуте в состояниях спокойного бодрствования с открытыми глазами (фон ГО) и с закрытыми глазами (фон ГЗ) и две минуты во время медитации. При визуальном анализе спектров электроэнцефалограмм у экспертов был выявлен пик в альфа диапазоне во всех состояниях. У испытуемых новичков пик в альфа диапазоне был только в фоне ГЗ. Однако статистический анализ подтвердил различия в мощности альфа ритма между группами только во время медитации. Интересные данные были получены при сравнении трех состояний у испытуемых одной группы. В группе новички состояние фон ГЗ отличалось от состояния фон ГО и от медитации, а последние два не отличались межу собой. У экспертов же состояния фон ГО и фон ГЗ не отличались между собой, также, как и состояние фон ГЗ и медитация. Статистически значимые отличия были только при сравнении состояния фон ГО и медитации. Полученные данные позволяют предположить, что регулярные занятия медитацией изменяют общий паттерн электроэнцефалограммы увеличивая выраженность альфа диапазона в состоянии спокойного бодрствования.

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ stin2vntr ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА И ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВНИМАНИЯ ЗАВИСЯТ ОТ НАСЫЩЕННОСТИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СРЕДЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Н.В. Вольф[1,2], Е.Ю. Приводнова[1,2]
[1]Институт физиологии и фундаментальной медицины СО РАН; [2]Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

Известна широкая вариативность ментального старения, обусловленная усиливающимся с возрастом влиянием средовых и генетических и факторов. Ранее нами было показано, что когнитивный тренинг, обусловленный высокой насыщенностью интеллектуальной среды профессиональной деятельности (ученые, НД, по сравнению с людьми не связанными с профессиональной научной деятельностью, ННД), препятствует возрастному изменению ряда субпроцессов комплексной функции внимания при непатологическом старении. Что касается роли генетических факторов, то показано, что когнитивные способности и скорость их угасания в пожилом возрасте в значительной степени ассоциированы с полиморфизмами гена транспортера серотонина. Согласно гипотезе об усилении влияния генетических факторов на фоне снижения когнитивных резервов, целью настоящего исследования было сравнение эффектов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина в отношении характеристик внимания у молодых (19-35 лет) и пожилых (старше 55) представителей групп НД (N= 163) и ННД (N=152). Проанализированы показателий трех систем внимания (бдительности, ориентационного и исполнительного) в тесте ANT (Attentional network test) и полушарные характеристики моторного компонента ориентировочной реакции на новизну в зависимости от генотипов 10’/10’ (редкий аллель 9 был объединен с аллеллем 10, и данная группа обозначена 10’), 10’12 и 12/12. полиморфизма STin2VNTR. Обнаружено, что принадлежность к группе НД нивелирует возрастные и генетические различия. Генетические различия проявляются у пожилых испытуемых группы ННД и характеризуются большими значениями показателя бдительности, правополушарной ориентировочной реакции и снижением эффективности исполнительного внимания у улиц с генотипом 10’/10’ по сравнению с носителями аллеля 12 и по сравнению с молодыми носителями генотипа 10’/10’. Полученные данные позволяют предположить, что пожилые испытуемые с генотипом 10’/10’ могут быть более чувствительны к действию внешних факторов, в частности, таких, как ментальные тренировки.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И A/T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FTO НА СОСТАВ ТЕЛА ЮНЫХ СПОРТСМЕНОВ

О.И. Парфентьева, М.Ф. Захарова
ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта, Москва, Россия

A/T полиморфизм гена FTO ассоциирован с риском развития ожирения у детей и взрослых. Но факторы среды могут модифицировать это влияние. Целью данного исследования является оценка влияния физической активности, спортивной специализации и A/T полиморфизма гена FTO на состав тела юных спортсменов. Методы: 243 детей и подростков в возрасте 8-18 лет, проживающие на территории Москвы и Московской области, приняли участие в данном исследовании. Испытуемые были разделены на подгруппы в зависимости от их физической подготовки и спортивной специализации. Статистический анализ проводился с помощью квантильной регрессии, где зависимыми переменными выступали индекс массы тела и процентное содержание жировой массы, а A/T полиморфизм гена FTO, уровень физической активности (низкий, средний и высокий), спортивная специализация (игровые виды, циклические, единоборства), национальность, стаж и пол были включены в модель в качестве предикторов. Ввиду половозрастной неоднородности были использованы z-оценки исследуемых показателей (LMS метод). Результаты: Статистический анализ с помощью квантильной регрессии показал, что физическая активность и спортивная специализация объясняет более высокий процент вариативности исследуемых показателей, чем A/T полиморфизм гена FTO. При повышении уровня физической активности уменьшаются показатели индекса массы тела и процентного

содержания жира. Заключение: Физическая активность оказывает большее влияние на показатели индекса массы тела и процентного содержания жировой массы юных спортсменов по сравнению с A/T полиморфизм гена FTO. *Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №18-59-94015).*

МИОРЕЛАКСАЦИЯ КАК ФАКТОР ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ

Л.Г. Яценко[1], Ю.П. Денисенко[2], Д.Б. Парамонова[2], Н.Н. Селивёрстова[2], Л.Е. Школьникова[2]
[1]Санкт-Петербургский государственный технологический университет растительных полимеров, Санкт-Петербург; [2]Набережночелнинский государственный педагогический университет, Набережные Челны, Россия

Наряду с традиционными подходами к настоящему времени в различных видах спорта накоплен большой опыт использования целого ряда нетрадиционных средств (среднегорье, барокамерные, специальные дыхательные упражнения, приёмы активной саморегуляции и релаксации и др.) в системе спортивной тренировки. В настоящее время известны различные способы повышения специальной физической работоспособности (СФР) спортсменов, основанные, главным образом, на наращивании объёмов тренировочных и соревновательных нагрузок. Они достаточно эффективны для достижения своей главной цели, но ни один из них не обеспечивает сохранности здоровья спортсменов. Исходя из этого, была очевидной необходимость поиска принципиально новых путей для одновременного решения этих двух сложнейших и, по мнению многих исследователей, почти несовместимых проблем: проблемы достижения наивысших уровней СФР и проблемы сохранения и улучшения здоровья спортсменов, объединенных нами в одну общую проблему – повышения эффективности двигательной деятельности человека. Вышеупомянутые факты, на наш взгляд, имеют весьма важное значение для понимания роли миорелаксации в повышении скорости произвольного расслабления (СПР) мышц во всех видах спорта, потому что в каждом из них предъявляются высокие требования к быстроте, скоростной выносливости или координации, которые напрямую зависят от СПР мышц. Однако наиболее важную роль в понимании и интерпретации физиологических механизмов СФР и устойчивости к физической нагрузке, особенно в экстремальных условиях, играет неспецифическая тормозно-релаксационная функциональная система срочной адаптации и защиты (ТРФСЗ) организма от экстремальных воздействий и влияние ее активности на формирование трех различных типов долговременной адаптации (релаксационного, гипертрофического и переходного). Экспериментально доказано преимущество релаксационного типа долговременной адаптации; этот тип адаптации развивается у спортсменов с высокой СПР мышц и высокой активностью ТРФСЗ, и это обеспечивает достижение высокого уровня физической работоспособности и в то же время- сохранение здоровья человека в экстремальных условиях.

Перечисленные факты, на наш взгляд, достаточно значимы для понимания той важной роли, которую играет миорелаксации в росте СФР во всех видах спортивной деятельности.

РОЛЬ СПЕЦИАЛЬНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ В УЛУЧШЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИН С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Д.Б. Парамонова[1], Н.Н. Селивёрстова[1], Ю.П. Денисенко[1], П.В.Чухно[1], С.А. Семёнов[2]
[1]Набережночелнинский государственный педагогический университет; [2]Набережночелнинский институт Приволжского федерального университета, Набережные Челны, Россия

В связи с широкой распространенностью женщин зрелого возраста, страдающих гипертонической болезнью, актуальным является поиск наиболее эффективных немедикаментозных методов лечения данного заболевания. Основной причиной гипертонической болезни является нарушение функции высших отделов центральной нервной системы, расстройство нейрогуморальных механизмов. Дозированное применение физических упражнений уравновешивает процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе, повышает ее регулирующую роль в координации деятельности важнейших органов и систем, вовлеченных в патологический процесс. Лечебная физическая культура оказывает нормализующее влияние на сосудистую реактивность, способствуя снижению тонуса сосудов при выраженных спастических реакциях у больных и выравниванию асимметрии в состоянии тонуса сосудов. Это в свою очередь сопровождается отчетливым снижением артериального давления. Цель нашего исследования явилось выявление целесообразности применения специальных физических упражнений в улучшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы женщин зрелого возраста с гипертонической болезнью. Больные экспериментальной группы посещали занятия лечебной гимнастикой 3 раза в неделю по 40 минут, где занимались по разработанному комплексу специальных физических упражнений, направленных на снижение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и выраженности артериальной гипертензии. Результаты исследования позволяют говорить о благоприятном воздействии специальных физических упражнений на функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных с начальной стадией гипертонической болезни. Клинические наблюдения показали, что специальные физические упражнения положительно влияют на субъективное состояние больных– значительно уменьшились жалобы на боль и тяжесть в голове, головокружение и др. Таким образом, можно отметить эффективность применение специальных физических упражнений в восстановлении функционального состояния сердечно-сосудистой системы больных с гипертонической болезнью.

УЛУЧШЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СТУДЕНТОВ ВУЗОВ СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

С.А. Семёнов[1], Ю.П. Денисенко[2], А.М. Ахметов[2], Р.Р. Валинуров[2], Р.А. Гумеров[2]
[1]Набережночелнинский институт Приволжского федерального университета; [2]Набережночелнинский государственный педагогический университет, Набережные Челны, Россия

Важной и неотъемлемой составной частью государственной социально-экономической политики являются обучение и воспитание студенческой молодежи. Многолетний опыт функционирования физической культуры и спорта в вузах свидетельствует о том, что физкультурно-спортивная деятельность при соответствующей ее организации и проведении может служить

эффективным средством воспитания студентов. В новых социально-экономических условиях произошли негативные изменения в постановке физкультурно-оздоровительной и спортивной работы среди студентов вузов. Увеличивается число студентов, отнесенных по состоянию здоровья к специальной медицинской группе. И эта тенденция в последние годы сохраняется. Отечественный и зарубежный опыт убедительно свидетельствует о том, что эффективность средств физической культуры и спорта в профилактической деятельности по охране и укреплению здоровья, в борьбе с наркоманией, алкоголизмом, курением и правонарушениями, особенно среди студенческой молодежи, исключительно высока. Эффективность экспериментальной технологии управления оценивалась по нескольким группам показателей: физической подготовленности; функциональному состоянию; развитию социально значимых качеств. Анализ полученных показателей свидетельствует о положительных изменениях, произошедших в уровне физической подготовленности всех испытуемых. Однако в экспериментальной группе эти изменения носили более выраженный характер, что может говорить об эффективности целенаправленного педагогического воздействия, обеспечивших мобилизацию их резервных функциональных возможностей. Обращает на себя внимание уменьшение разброса средних значений в показателях функционального состояния студентов экспериментальной группы (ЭГ), что может свидетельствовать о выравнивании функциональных резервов испытуемых за счет улучшения их, прежде всего, у лиц с низкими исходными значениями. Оценивая полученные результаты, можно с уверенностью утверждать о достигнутом педагогическом эффекте, который проявился в повышении показателей функционального состояния студентов ЭГ. При этом не было ни одного случая перетренированности организма занимающихся и освобождения их от занятий по состоянию здоровья.

УКРЕПЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ОБЩИМ НАРУШЕНИЕМ РЕЧИ СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРЫ

П.В. Чухно, Ю.П. Денисенко, А.М. Ахметов, Д.Б. Парамонова, Н.Н. Селивёрстова, Л.Е. Школьникова
Набережночелнинский государственный педагогический университет, Набережные Челны, Россия

В последнее время увеличивается число детей с общим недоразвитием речи (ОНР). Нарушения речевой функции – это одно из отклонений, существенно сказывающееся на всех сторонах жизни и деятельности человека. Одно из ведущих мест в коррекционно-воспитательной работе с детьми, страдающими речевыми нарушениями занимают занятия физической культурой, поскольку уже с детского возраста у людей, страдающих речевыми нарушениями, наблюдается отставание показателей физического развития. Следует отметить, что недостатки в развитии физических качеств детей с ОНР многие исследователи объясняют не только патологией органа речи, но и функциональной запущенностью двигательного анализатора и несовершенством применяемой методики обучения физическим упражнениям. Разработанная нами с учетом дифференцировки признаков нарушения речи коррекционно-оздоровительная программа физического воспитания детей, включающая специальные упражнения, способствует более эффективной коррекции двигательных нарушений и повышению уровня морфофункционального развития физической подготовленности детей по сравнению с традиционной программой физического воспитания.

ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ АЭРОБНЫХ И АНАЭРОБНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ ВЕЛОСИПЕДИСТОВ

Е.Ю. Федорова, А.Ю. Казаков
Московский городской педагогический университет, Москва, Россия

В ходе исследования проведено тестирование аэробной и анаэробной работоспособности высококвалифицированных (квалификация МС) велосипедистов ВМХ в количестве 27 человек; проведено сопоставление индивидуальных данных с модельными характеристиками разработанными авторами. Все участники исследования были распределены на две группы: экспериментальную и контрольную. В экспериментальной группе занятия по физической подготовке проводились в соответствии с разработанной авторами методикой комплексной оценки подготовленности велосипедистов и коррекции их аэробных и анаэробных возможностей. Велосипедисты контрольной группы занимались по традиционной методике физической подготовки, принятой в велоспорте-ВМХ. Результаты апробации разработанной авторами методики выявили достоверное ($p<0,01$) увеличение мощности анаэробного порога (WАнП) как в контрольной, так и экспериментальной группе на 23,5 и 28,0% соответственно, что может свидетельствовать об увеличении аэробных возможностей промежуточных мышечных волокон велосипедистов. Так же обращает на себя внимание достоверный ($p<0,01$) прирост относительного ПК АнП (на 13,6%) в экспериментальной группе, в отличие от незначительного увеличения данного показателя в контрольной группе. Достоверного изменения величины максимального потребления кислорода (МПК) как относительного, так и абсолютного, у представителей обеих групп не выявлено. Тенденция к снижению максимальной ЧСС как в экспериментальной, так и в контрольной группах (соответственно на 2,4% и на 0,7%), говорит об экономизации деятельности сердечно-сосудистой системы велосипедистов. Проведенные исследования показали и достоверные ($p<0,01$) межгрупповые различия по приросту максимальной анаэробной алактатной мощности. Так, по окончании эксперимента Wmax в контрольной группе составило 20,57 Вт/кг, в экспериментальной группе – 21,82 Вт/кг. Аналогичная закономерность характерна и для динамики коэффициента ускорения (Кускор) в контрольной и экспериментальных группах, которая составила 8,9% и 36,9% соответственно. Таким образом, результаты, полученные в ходе динамических исследований, выявили более высокие приросты показателей аэробной и анаэробной работоспособности спортсменов экспериментальной группы, что нашло отражение в приростах их скоростно-силовых качеств.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОГО БАЛАНСА ЮНЫХ ТАНЦОРОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ НА СТАБИЛОПЛАТФОРМЕ

Е.И. Малиева
Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма (ГЦОЛИФК), Москва, Россия

Цель работы: выявить возрастные особенности вегетативного баланса юных спортсменов, занимающихся спортивными бальными танцами, при выполнении стабилометрических тестов. Проведено тестирование 30 регулярно тренирующихся

юных танцоров (мальчиков и девочек) следующих возрастных групп: 7-10, 11-14 и 15-19 лет. Стабилометрический тест «Мишень» и «Устойчивость в позе Ромберга» выполнялись на платформе «Стабилан 01-2». До выполнения теста и после него у спортсменов регистрировалась частота сердечных сокращений и артериальное давление аускультативным методом Короткова в положении сидя. Показатели волновой структуры спектра автономной нервной регуляции вариабельности сердечного ритма, систолического артериального давления, диастолического артериального давления, ритма дыхания и вегетативный баланс регистрировались на приборе «САКР», г. Санкт-Петербург ООО «Интокс».

Во всех трех возрастных группах выявлены достоверные отличия в выполнении данного стабилометрического теста: увеличение количества набранных очков в тесте (в баллах); уменьшении показателя среднего разброса смещений общего центра масс (мм), во фронтальной и сагиттальной плоскостях, что, предположительно, говорит о возрастном увеличении устойчивости; уменьшении показателя площади доверительного эллипса (кв.мм); увеличении параметра «Качество функции равновесия». В возрастной группе 11-15 лет у девочек показатель средней скорости перемещения (мм/с) выше, чем у мальчиков; возможно, это связано с более быстрым перемещением танцовщиц в пространстве. Однако у мальчиков этой же возрастной группы более высокий показатель площади доверительного эллипса (кв.мм).

Наибольшие отличия в волновой структуре спектра вариабельности ритма сердца, изменения вегетативных характеристик и вегетативного баланса отмечены в группах 7-10 лет и 15-19 лет (у мальчиков и у девочек) после выполнения теста «Устойчивость в позе Ромберга» на двух ногах и отдельно на левой ноге с открытыми и закрытыми глазами. Данные отличия выражались в увеличении доли медленных LF-волн в составе спектра, что предполагает смещение вегетативного баланса при координационных нагрузках. На основании полученных данных можно рекомендовать спортсменам постоянный контроль нагрузки на постуральную систему при помощи отслеживания артериального давления.

ПСИХОМОТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ СОСТОЯНИЯ УТОМЛЕНИЯ У СПОРТСМЕНОВ

Е.В. Тельминова[1], А.С. Алексеева[1], О.В. Ломтатидзе[1,2]
[1]Уральский федеральный университет; [2]Уральский государственный экономический университет, Екатеринбург, Россия

Методика теппинг-тест была предложена Е.П. Ильиным с целью диагностики темповых свойств нервной системы, ее силы и выносливости. Степень утомления нервных центров при этом определяется в ходе работы тонкой моторики, – проставления точек в максимально высоком темпе с участием кистей рук. Целью работы является определение возможностей применения теппинг-теста для определения физической работоспособности спортсменов в ходе спортивной тренировки, включающей в себя работу крупной моторики. Выборку составили 30 спортсменов СДЮШОР «Юность» Екатеринбурга в возрасте 12–14 лет, занимающиеся в секции лёгкой атлетики. Спортсмены выступают в одной возрастной категории и занимаются по одному и тому же тренировочному плану. Все ученики в обязательном порядке проходили диспансеризацию и допущены к занятиям спортом. Для отслеживания физической утомляемости спортсмена был разработан метод интервальной динамической физической нагрузки, в виде выполнения следующего упражнения: высокое поднимание бедра в упоре с максимальной интенсивностью в течении 30сек. Для отслеживания динамики работоспособности, на пятисекундных интервалах фиксировалось количество сделанных движений. Для определения сходного характера изменения темповых характеристик движения в ходе выполнения спортивной нагрузки и теппинг-теста для каждого испытуемого был построен график с двумя кривыми: первая кривая отражала работоспособность по теппинг-тесту, а вторая – физическую работоспособность. Большинство полученных графиков показывают сходную динамику работоспособности измеренной при помощи теппинг-теста и физической работоспособности, что доказывается высокими коэффициентами корреляции между этими параметрами. Для каждого отдельного спортсмена по всем шести субтестам коэффициент корреляции составляет от 0,6 до 0,9. Коэффициент корреляции 0.4 ($r>r_{кр}$, $p<0,05$) по выборке в целом, связан с тем, что испытуемые с разными типами нервной системы имеют разные графики изменения работоспособности.

Совпадения по динамике работоспособности измеренной при помощи теппинг-теста и физической работоспособности наблюдается в 87% случаев, что доказывает, что теппинг-тест может использоваться для диагностики и прогнозирования физической работоспособности спортсмена, а также при планировании учебно-тренировочной деятельности.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИТОВ ЦИКЛА КРЕБСА НА МИКРОБИОТУ КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.С. Тропская, Е.А. Кислякова, И.Г. Вилкова, О.С. Кислицына, Ю.В. Гурман, Т.В. Черненькая, Т.С. Попова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Оценивали влияние метаболитов цикла Кребса на микробиоту слепой кишки крыс при печеночной недостаточности (ПН) в эксперименте. Эксперименты выполнены на 25 крысах-самцах линии Вистар. Моделирование ПН осуществлялось внутрижелудочным введением раствора ацетаминофена в дозе 500 мг/кг на фоне высокожировой диеты. На протяжении эксперимента в течение 21 дня животные 1-ой группы (n=7) находились на стандартной диете, крысам 2-ой группы – (n=18) моделировали ПН. Через 21 день крыс 1-ой группы и 6 животных из 2-ой группы выводили из экспериментов. Оставшиеся животные 2-ой группы были разделены на 2 подгруппы: контрольная (n=6) и опытная (n=6). Контрольная подгруппа находилась на стандартной диете, в опытной подгруппе – к стандартной диете добавляли ежедневное внутрижелудочное введение янтарной кислоты в дозе 50 мг/кг. Через 7 дней животных выводили из экспериментов введением летальной дозы наркоза. У всех животных вскрывали брюшную полость и проводили забор содержимого слепой кишок для бактериологического анализа. Для статистического анализа использовали непараметрический U – критерий Манна–Уитни. По сравнению с животными 1-ой группы, у крыс с ПН в слепой кишке статистически значимо снижалась численность *E. coli, Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* При этом выявлено исчезновение *Bifidobacterium spp*. у 3 из 6 животных. У всех крыс появились *Proteus.sp.* в количестве 10^5 КОЕ/мл. В контрольной подгруппе по сравнению с ПН существенных изменений не наблюдалось: сохранялись низкие титры

E.coli, высевались *Proteus.sp*., титры *Bifidobacterium spp*. и *Lactobacillus spp*. имели тенденцию к возрастанию, однако *Bifidobacterium spp*. отсутствовали у 2 из 6 животных. В опытной подгруппе статистически значимо увеличилась численность *E.coli*. и у всех крыс исчезли *Proteus.sp.* Кроме того, у всех животных высевались *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* в нормальных титрах.

При ПН, вызванной введением ацетаминофена на фоне высокожировой диеты, происходит перераспределение видового состава микрофлоры со снижением численности нормальных эубионтов и заселением представителей условно-патогенной микрофлоры. Введение метаболитов цикла Кребса, таких как янтарная кислота способствуют восстановлению микробиоценоза кишечника.

ВЛИЯНИЕ ВИДОВОГО СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ТОНКОЙ КИШКИ

И.Г. Вилкова, Н.С. Тропская, Т.С. Попова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Россия

Оценивали изменения электрической активности тонкой кишки в условиях селективной деконтаминации грамположительной и грамотрицательной флоры в эксперименте. Исследования выполнены на 12 крысах самцах линии Вистар с массой тела 270–370 г, которым за 7 дней до экспериментов были вживлены игольчатые электроды в тощую кишку на расстоянии 5, 10, 15 см от связки Трейтца, а также зонд в антральную часть желудка. Животные были разделены на 2 группы: 1-ой группе вводили раствор ванкомицина в дозе 60 мг/кг, 2-ой группе вводили раствор колистина в дозе 100 мг/кг. Введение антибиотиков осуществлялось ежедневно внутрижелудочно однократно в течение 7 суток. После 18-ти часовой пищевой депривации ежедневно регистрировалась электрическая активность исследуемых отделов тонкой кишки. На восьмые сутки животных выводили из эксперимента летальной дозой наркоза. Сравнение параметров мигрирующего миоэлектрического комплекса (ММК) до- и после 7-ми суточного введения антибиотиков проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Введение ванкомицина (в течение 7-ми суток) существенно изменяло характер электрической активности тощей кишки по сравнению с фоновыми записями. Количество комплексов уменьшалось с 5(4;5) ММК в час до 2(1;2) ММК в час ($p<0,05$), а их период, напротив, возрастал с 745 (640; 785) сек до 875 (830; 920)сек ($p<0,05$). Изменялась последовательность фаз ММК и их процентное соотношение. Так, длительность фазы I (покоя) уменьшалась с 29,4 (28,3;31,7)% до 20,3 (14,1;24,5)% ($p<0,05$), а продолжительность фазы II (нерегулярной активности) возрастала с 48,9 (44;51,3)% до 65,1 (60,9; 68,7)% ($p<0,05$). Длительность фазы III (регулярной активности) статистически значимо не изменялась, однако, имелась тенденция к снижению. Введение колистина (в течение 7-ми суток) практически не изменяло характер электрической активности тощей кишки. Данные основных параметров ММК были статистически незначимы.

Селективная деконтаминация грамотрицательной флоры не оказывает существенное влияние на основные параметры электрической активности тонкой кишки, в то время как селективная деконтаминация грамположительной флоры приводит к урежению циклов ММК, нарушению последовательности фаз и их процентного соотношения.

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ ЖЕЛУДКА

Л.В. Матвеева
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Россия

Проблема ранней диагностики рака желудка и дифференциации предраковых состояний желудка весьма актуальна, ее решению может способствовать патогенетический подход. Цель исследования: изучить иммунные изменения при предраковых состояниях и раке желудка с установлением патогенетической взаимосвязи с морфофункциональными изменениями слизистой оболочки желудка (СОЖ). Обследовали больных с обострением хронического неатрофического и атрофического гастрита, язвенной болезни желудка (ЯБЖ), полипозом желудка. В контрольную группу вошли здоровые добровольцы. Состояние слизистой оболочки желудка определяли при эзофагогастродуоденоскопии, pH-метрии. Иммунный статус изучали при помощи методов проточной цитофлюорометрии и иммуноферментного анализа. При сравнении с контрольной группой у обследованных пациентов отмечались патогенетически обоснованные изменения кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций СОЖ с доминированием гипосекреции при атрофическом гастрите, гиперсекреции при ЯБЖ. Сывороточные уровни пепсиногенов, гастрина-17 менялись аналогично. Увеличение количества и кислородзависимой цитотоксичности нейтрофилов были максимальны при обострении ЯБЖ, как и нарастание CD3-CD16+CD56+-, CD3+CD4+CD8--, CD3+CD4-CD8+-лимфоцитов, иммуноглобулинов M, A, E. Выводы: При предраковых состояниях желудка наблюдаются дисрегуляторные процессы в иммунной системе в виде увеличения цитотоксичности гранулоцитарных фагоцитов, количества естественных киллерных клеток, хелперных и цитотоксических CD3+-лимфоцитов, уменьшения количества CD19+-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемии, гиперсекреции провоспалительных цитокинов при неизмененном или сниженном уровне интерлейкина-10. Иммунные показатели при очагово-атрофическом гастрите и полипозе желудка изменяются однонаправленно на фоне схожей морфологической картины СОЖ. Изменения цитокинов и других иммунных факторов при обострении язвенной болезни желудка значимо отличаются от изменений при атрофическом гастрите и полипозе желудка, взаимосвязаны со степенью гастрита, увеличением pH тела и антрума желудка, сывороточным уровнем пепсиногенов. Таким образом, иммунопатогенетические особенности предраковых состояний желудка обусловлены выраженностью воспалительного, атрофического процессов в СОЖ, изменяющих секреторную активность желудочных желез.

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ И СОСТАВА ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

А.А. Полеткина[1], Г.В. Шмарина[1,3], К.Г.Аветисова[2], Э.В. Костюк[2], Е.С. Ершова[1,3], Н.Н. Вейко[1], П.А. Клименко[2], П.Е. Умрюхин[3], С.В. Костюк[1,3]

[1]Медико-генетический научный центр; [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; [3]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

Согласно данным современной литературы, при патологически протекающей беременности происходит существенное увеличение концентрации внеклеточной (вк)ДНК в плазме матери. В настоящей работе были исследованы изменения концентрации и состава вкДНК у беременных женщин с преэклампсией. В исследовании принимали участие 30 женщин с нормально протекающей беременностью и 49 пациенток с осложненной беременностью и клиническими диагнозами: преэклампсия умеренной и тяжелой степени. Срок гестации у всех участниц исследования был выше 30 недель. Выделение вк ДНК из образцов плазмы и геномной ДНК из клеток крови осуществляли методом фенольной экстракции. Содержание митохондриальной (мт)ДНК, а также рибосомных повторов в образцах геномной и внеклеточной ДНК определяли методом нерадиактивной количественной дот-гибридизации. У пациенток с преэклапсией было обнаружено выраженное повышение концентрации вкДНК и статистически значимое повышение активности ДНКазы I в образцах плазмы. Кроме того, у женщин с осложненной беременностью было выявлено повышенное содержание мтДНК и рибосомных повторов в составе вкДНК. Исследование корреляционной зависимости между содержанием мтДНК и рибосомных повторов в образцах вкДНК и клиническими проявлениями преэклапсии показало наличие прямой корреляционной связи. Так, уровни мтДНК и рибосомных повторов высоко коррелировали со степенью тяжести отеков (R(Спирмена)=0,73 и R=0,59, соответственно, оба p<0,001), значениями систолического (R=0,58 и R=0. ,52, оба p<0,001) и диастолического давления (R=0,44 и R=0,53, оба p<0,001), а также с концентрацией белка в моче (R=0,64 и R=0,48, оба p<0,001). Таким образом, развитие состояния преэклампсии сопровождается повышением концентрации вкДНК и накоплением в ее составе мтДНК и рибосомных повторов. Полученные данные могут быть полезны при разработке методов скрининга патологии беременности на ранних сроках гестации. *Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-29-06017 офи_м, и в рамках государственного задания Минобрнауки России.*

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ОКИСЛЕННАЯ ДНК ПРИ СТРЕССЕ КАК СИСТЕМНЫЙ ПОВРЕЖДАЮЩИЙ ФАКТОР ИЛИ ИНДУКТОР АДАПТАЦИОННЫХ МЕХАНИЗМОВ В МОЗГЕ

С.В. Костюк[1,2], Г.В. Шмарина[1,2,4], Е.С. Ершова[1,2], Н.Н. Вейко[1], А.В. Мартынов[1], В.Ю. Табаков[1], М.А. Борзикова[1,2], А.А. Полеткина[1], О.А. Долгих[1], В.П. Вейко[1,5], А.Д. Филев[1], А.А. Беккер[2], А.В. Чирков[2,3], Н. Волынщиков[2], А.С. Девятайкина[2], Д.М. Шашин[2], В.К. Пурецкий[2], П.Е. Умрюхин[2,3]

[1]Медико-генетический научный центр; [2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет); [3]НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина; [4]Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; [5]Институт биохимии им. А.Н. Баха РАН, Москва, Россия

В отличие от инертных фрагментов интактной геномной ДНК, внеклеточная (вк)ДНК с повышенным уровнем окислительных модификаций представляет собой молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением (damage-associated molecular pattern, DAMP). Роль вкДНК и ее окисленных модификаций в процессах гомеостаза и развитии патологических изменений остается не выясненной. Цель работы: исследование динамики уровня окислительных модификаций ДНК в образцах плазмы, клеток крови и гиппокампа самцов линии Вистар при стрессе. Крысы были подвергнуты острому (2 часа), субхроническому (2 дня) и хроническому (11 дней) стрессорным воздействиям. Уровень окислительных модификаций геномной ДНК и вкДНК оценивали по содержанию 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-oxodG). У всех групп животных, подвергшихся стрессорным воздействиям, было отмечено существенное повышение уровня 8-oxodG в образцах плазмы, мононуклеаров периферической крови (МНК) и гиппокампа. Уровни 8-oxodG в плазме и гиппокампе животных, подвергшихся длительному стрессу, были максимальными и составляли, соответственно 526,0±215,4 и 3,57±0,32 УЕ *vs* 64,7±15,4 и 2,67±0,11 УЕ в группе контроля (оба p<0,012). Сходным образом, в группе «2 часа» содержание 8-oxodG в плазме и гиппокампе было равно, соответственно, 201,6±60,2 и 3,17±0,14 УЕ (оба p<0,024). У животных, подвергшихся субхроническому стрессорному воздействию, уровни 8-oxodG в образцах плазмы и гиппокампа были выше, чем в контрольной группе: 159,9±90,2 и 3,0±0,48 УЕ, соответственно, однако, наблюдаемые изменения не достигали уровня статистической значимости при сравнении с показателями в контроле. Следует отметить, что существенное повышение экспрессии мастер-регулятора антиоксидантного ответа нуклеарного фактора NRF2 было выявлено только у крыс из группы «11 дней». В параллельных экспериментах *in vitro* с использованием первичной культуры клеток мозжечка крысы было показано, что модельные фрагменты ДНК с повышенным содержанием 8-oxodG (в отличие от не окисленной вкДНК) легко проникают внутрь клеток, стимулируя транскрипционную активность гена NRF. Таким образом, в проведенном исследовании впервые показана принципиальная возможность обмена фрагментами окисленной ДНК между клетками мозга и кровотоком.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 17-29-06017офи_м.

INTER-ORGAN COMMUNICATION IN CARDIAC STRESS ADAPTATION: ROLE OF MIRNAS AND EXTRACELLULAR VESICLES

Péter Ferdinandy[1,2]

[1]Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary; [2]Pharmahungary Group, Szeged, Hungary

Extracellular vesicles (EVs) – particularly exosomes and microvesicles (MVs) – are attracting considerable interest in the cardiovascular field as the wide range of their functions is recognized. These capabilities include transporting regulatory molecules including different RNA species including non-coding RNAs such as microRNAs through the extracellular space including blood and delivering these cargos to recipient cells in different organs to modify cellular activity. EVs powerfully stimulate angiogenesis, and can protect the heart against myocardial infarction. They also appear to mediate some of the paracrine effects of cells, and have therefore been proposed as a potential alternative to cell-based regenerative therapies. Moreover, EVs of different sources and their specific molecular contents

may be useful biomarkers of specific cardiovascular diseases and their co-morbidities. However, the methods used for the detection and isolation of EVs have several limitations and vary widely between studies, leading to uncertainties regarding the exact population of EVs studied and how to interpret the data. The overall objective of this talk is to provide a set of recommendations for the analysis and translational application of EVs focusing on the diagnosis and therapy of the ischemic heart. This should help to ensure that the data from emerging studies are robust and repeatable, and optimize the pathway towards the diagnostic and therapeutic use of EVs in clinical studies for patient benefit.

КОРТИКО-ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ОСИ И ИНТЕГРАЦИЯ АВТОНОМНЫХ ФУНКЦИЙ

В.Г. Александров[1,2]
[1]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; [2]Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Прогресс функциональной нейроморфологии, позволил выстроить несколько иерархически организованных, многоуровневых кортико-висцеральных осей. Их верхние отделы представлены областями межуточной префронтальной коры, расположенными главным образом, на медиальной и латеральной поверхностях больших полушарий. Нижние уровни кортико-висцеральных осей образованы автономной нервной системой и внутренними органами, обладающими собственными регуляторными механизмами. На средних уровнях кортико-висцеральные оси включают в себя структуры центральной автономной нервной сети, которые обеспечивают их взаимодействие с лимбической системой, а также с гипоталамо-гипофизарно-адреналовой осью. Вместе с тем, следует иметь в виду, что кортико-висцеральные оси, осуществляющие контроль функций разных внутренних органов, нередко включают в себя одни и те же структуры, в значительной мере перекрываясь между собой. Кортико-висцеральные оси обеспечивают интеграцию рефлекторных и иных механизмов управления функциями внутренних органов, формируя сложные, скоординированные между собой паттерны поведения висцеральных систем, направленные на поддержание гомеостазиса и формирование автономного сопровождения поведенческих актов. В последней связи концепцию кортико-висцеральныйх осей необходимо рассматривать в рамках более широкой модели нейровисцеральной интеграции. Эта модель была предложена для описания и объяснения взаимосвязей между активностью висцеральных систем, когнитивными процессами и эмоциями; она активно и успешно развивается в настоящее время. Особый интерес в этом плане представляет выяснение механизмов взаимодействия различных областей префронтальной коры, вовлеченных в процессы автономного контроля и реализации когнитивных функций.

ROLE OF SENSORY-IMMUNE-VASCULAR INTERACTIONS AND TRPA1/V1 CHANNELS IN GASTROINTESTINAL INFLAMMATION

Zsuzsanna Helyes[1,3], Kata Csekő[1], Daniel Keszthelyi[2], Erika Pintér[1,3], János Szolcsányi[1,3]
[1]University of Pécs, Szentágothai Research Centre & Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Medical School, Pécs, Hungary; [2]Division of Gastroenterology-Hepatology, Department of Internal Medicine, Maastricht University Medical Center & NUTRIM, School of Nutrition and Translational Research in Metabolism, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; [3]PharmInVivo Ltd., Pécs, Hungary

Sensory-immune-vascular interactions in gastrointestinal inflammation are extensive investigated. The key players in these complex mechanisms are the Transient Receptor Potential Vanilloid 1 and Ankyrin 1 (TRPV1, TRPA1) cation channels that are often co-expressed on capsaicin-sensitive peptidergic sensory nerves and non-neuronal structures. They are polymodal nociceptors playing roles in thermo-, mechano-, and chemo-sensation, inflammation and pain. Their endogenous activators and sensitizers are produced during inflammation, e.g., lipoxygenase products, protons, prostaglandins, bradykinin and proteases. The gastrointestinal mucosa is also exposed to exogenous agonists, such as capsaicin, zingerone, allicin, mustard oil, etc. ingested by food. Results about their roles in gastritis, colitis, related visceral hypersensitivity and pain are virtually inconsistent. Their activation on sensory nerves mediates neurogenic inflammation substance P and calcitonin gene-related peptide release, resulting in vasodilation, plasma protein extravasation and inflammatory cell activation. Meanwhile, anti-inflammatory peptides *e.g.* somatostatin released simultaneously from the same nerves exert anti-inflammatory and analgesic actions. Furthermore, on vascular smooth muscle cells, macrophages and T helper lymphocytes they mediate both pro- and anti-inflammatory functions. Therefore, their overall role in experimental gastritis and colitis depends on (1) their diverse expression, (2) consequent activation-induced release of several pro- and anti-inflammatory neuropeptides and cytokines exerting divergent mechanisms, (3) complex interactions of the co-expressed receptors (4) differences of the models, protocols and paradigms (animal species, strain, concentration and composition of the chemicals, duration, intensity, injury type), as well as several limitations of the models. However, preclinical results with pharmacological interventions and scarcely available human studies, more convincingly point out the potential therapeutic value of TRPV1 and TRPA1 antagonists providing future therapeutic perspectives through a complex, unique mechanism of action for drug development in gastritis and inflammatory bowel diseases. *Funding: GINOP-2.3.2-15-2016-00048; EFOP-3.6.2-16-2017-00006.*

ЭФФЕКТЫ СТРЕССОРНОГО ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ВИСЦЕРАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ И СОМАТИЧЕСКУЮ БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У КРЫС

Н.И. Ярушкина
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Стрессорное прекондиционирование повышает устойчивость организма к действию неблагоприятных факторов, увеличивает его шансы на выживание в чрезвычайных ситуациях. В связи с этим исследование эффектов стрессорного пре- и посткондиционирования особенно важно в отношении наиболее уязвимых к действию неблагоприятных факторов систем: сердечно-сосудистой и пищеварительной. Одним из естественных стрессорных факторов является физическая активность, в частности, бег. Данные о влиянии бега на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и сердечно-сосудистую систему неоднозначны. Цель

исследования состояла в изучении эффектов стрессорного пре- и посткондиционирования на чувствительность ЖКТ к действию ульцерогенных стимулов и показатели сердечно-сосудистой системы в условиях поражения ЖКТ. В качестве прекондиционирующего воздействия, которое предъявляли за 1 ч до ульцерогенного стимула, использовали принудительный бег в тредбане или кратковременную (30 мин) иммобилизацию при холоде (10°C). Оценивали эффект стрессорного прекондиционирования на формирование эрозий в желудке, возникающих после длительной 3-часовой иммобилизации при холоде или через 4 ч после введения индометацина (ИМ) (подкожно, 35 мг/кг). В качестве посткондиционирующего воздействия, которое предъявляли после действия ульцерогенного стимула (через 4 ч после введения ИМ), использовали только бег в тредбане. В этом случае исследовали эффект стрессорного посткондиционирования на заживление повреждений в желудке, вызванных ИМ, через 24 ч после их образования. В условиях поражения ЖКТ оценивали показатели сердечно-сосудистой системы (давление и ЧСС); измеряли содержание кортикостерона в плазме крови; регистрировали соматическую болевую чувствительность (tail flick test), уменьшение которой (гипоалгезия) является одним из признаков патологического процесса в ЖКТ. Полученные результаты показали, что стрессорное пре- и посткондиционирование уменьшает чувствительность слизистой оболочки желудка к действию ульцерогенных стимулов, способствует восстановлению ее целостности, стабилизирует параметры сердечно-сосудистой системы и приводит к нормализации соматической болевой чувствительности, свидетельствующей об уменьшении патологического процесса в ЖКТ.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (РНФ) № 19-15-00430.

ПЕРЕСТРОЙКИ В СУПРАСПИНАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ КОНТРОЛЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ НОЦИЦЕПЦИИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВОСПАЛЕНИЕМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

О.А. Любашина[1,2], И.Б. Сиваченко[1], И.И. Бусыгина[1], С.С. Пантелеев[1,2]
[1]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; [2]Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Хроническая абдоминальная боль является ведущим симптомом воспалительных заболеваний кишечника, к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит. Полагают, что ведущую роль в ее патогенезе играют вызванные периферической патологией нарушения в супраспинальных, в частности серотонинергических, механизмах контроля болевой информации от толстой кишки, приводящие к развитию кишечной гипералгезии. Однако обеспечивающие такой контроль нейрональные процессы, а также особенности их реализации и серотонин-зависимой модуляции при кишечной патологии до сих пор остаются неясными, что существенно сдерживает разработку эффективных методов лечения хронических абдоминальных болевых синдромов. Поэтому целью нашего исследования, проведенного на анестезированных уретаном крысах линии Вистар, являлось определение серотонин-зависимых нейрональных механизмов, обеспечивающих контроль висцеральной болевой информации на супраспинальном уровне, и изучение особенностей их реализации при экспериментальном колите, вызванном пикрилсульфониевой кислотой. У здоровых крыс в висцеросенсорных ядрах продолговатого мозга и центральном сером веществе (ЦСВ) среднего мозга были зарегистрированы нейроны, специфическим образом реагирующие на болевое (давлением воздуха 80 мм рт. ст.) растяжение колоректальной области толстой кишки (КРР). При колите было отмечено значительное усиление КРР-вызванного возбуждения таких нейронов как в бульбарных струтурах, так и в области ЦСВ. При этом повышенная ноцицептивная активация клеток продолговатого мозга и ЦСВ могла быть эффективно подавлена системным введением блокатора серотониновых 5-HT3 рецепторов гранисетрона. Колит также сопровождался существенным по сравнению с нормой усилением возбуждающих и снижением эффективности тормозных влияний ЦСВ на бульбарные процессы трансмиссии висцеральных болевых сигналов. Выявленные изменения в супраспинальных 5-HT3-зависимых механизмах контроля висцеральной ноцицепции могут способствовать развитию кишечной гипералгезии и рассматриваться в качестве потенциальной мишени при лечении хронической абдоминальной боли воспалительного генеза в клинике.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-015-00055) и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 годы (ГП-14, раздел 64).

РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ИНТЕГРАЦИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ

Л.П. Филаретова
Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

В реализацию интегративных механизмов регуляции висцеральных функций важный вклад вносит гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система (ГГАКС), ее вклад особенно ярко проявляется при стрессе. При стрессе наблюдается в высшей степени скоординированное взаимодействие систем организма. Активация ГГАКС является ключевым компонентом стрессорного ответа. Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) – главный медиатор стресса и стимулятор ГГАКС. Влияние ГГАКС на организм осуществляется глюкокортикоидными гормонами, продуцирующимися в конечном звене ГГАКС, коре надпочечников. В нашем докладе роль ГГАКС в интеграции висцеральных функций будет обсуждаться путем анализа данных о механизмах гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов. Результаты наших экспериментальных исследований позволили включить глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессорной активации ГГАКС, в список важных гастропротективных факторов, не поддержав, таким образом, догму об их ульцерогенной роли. Мы показали, что глюкокортикоидные гормоны участвуют в реализации гастропротективного эффекта не только стрессорного, но также и ишемического прекондиционирования, причем, как локального, так и дистанционного. Весомым фактом в поддержку заключения о том, что активация ГГАКС является гастропротективным компонентом стрессорной реакции, являются и результаты, свидетельствующие о вовлечении глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия КРФ. Согласно полученным нами данным, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при острой активации ГГАКС, могут вносить

вклад в поддержание целостности слизистой оболочки желудка посредством их влияния на звенья общего гомеостаза в организме. Поддерживающее влияние глюкокортикоидных гормонов на артериальное давление, уровень глюкозы в крови, температуру тела может быть основой их благотворного влияния на локальные факторы слизистой оболочки желудка, и как следствие, основой их гастропротективного действия. Это означает, что гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов – неотъемлемая составляющая их общего адаптационного действия, за счет которого происходит интеграция висцеральных функций. *Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (РНФ) № 19-15-00430.*

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ КАЛЬЦИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ В ОНТОГЕНЕЗЕ

П.М. Маслюков, А.А. Спиричев, П.А. Вишнякова, Д.А. Аряева
Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Выделяют большое количество Са-связывающих белков, содержащих в своей структуре от двух до шести Са-связывающих центров. К наиболее распространенным в нервной системе, селективно экспрессирующимся в определенных популяциях нейронов, относятся кальбиндин массой 28 кДа (КБ), кальретинин (КР) и парвальбумин (ПБ). В онтогенезе процентное содержание различных типов кальций-связывающих белков в автономной нервной системе меняется. Цель исследования – выявление локализации, процентного содержания и морфометрических характеристик КБ- и КР-иммунореактивных нейронов в интрамуральных метасимпатических узлах межмышечного (МС) и подслизистого сплетения (ПС) тонкой и толстой кишки, а также в нейронах вентромедиального (ВМЯ) и дорсомедиального (ДМЯ) ядер гипоталамуса и в крыс различных возрастных групп. Работа выполнена на крысах линии Вистар в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 суток и 2 года с использованием иммуногистохимических методов. КБ и КР-иммунореактивные (ИР) нейроны выявлялись у всех исследованных крыс от новорожденных до старых. В МС процент КБ-ИР и КР-ИР нейронов достоверно увеличивался в первые 10 суток жизни, и далее не изменялся. В онтогенезе процент КБ-ИР и КР-ИР нейронов в ПС достоверно увеличивался с 30 суток до 2 месяцев, достоверно не изменяясь с возрастом. В гипоталамусе при старении в ДМЯ процент КБ-ИР нейронов достоверно снижается, а процент КР-ИР нейронов в ДМЯ и ВМЯ увеличивается. В раннем постнатальном онтогенезе происходит увеличение доли КБ-ИР и КР-ИР нейронов в интрамуральных узлах кишки. При старении процент КБ-ИР и КР-ИР нейронов в кишке не меняется, в гипоталамусе при старении в ДМЯ процент КБ-ИР нейронов снижается, а процент КР-ИР нейронов в ДМЯ и ВМЯ увеличивается. *Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-15-00039).*

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАСИМПАТИЧЕСКИХ ЭНТЕРАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

А.Ф. Будник[1], П.М. Маслюков[2]
[1]Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, Нальчик; [2]Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Нейроны интрамуральных ганглиев кишки существенно варьируют по своим иммуногистохимическим характеристикам. В постнатальном онтогенезе в автономной нервной системе происходит изменение нейрохимического состава. Целью исследования явилось изучение иммуногистохимических характеристик ганглиев тонкой и толстой кишки в постнатальном онтогенезе. Исследовались ганглии тонкой и толстой кишки крыс разного возраста (новорожденные, 10-, 20-, 30-, 60-, 180-суточные и трехлетние) при помощи иммуногистохимического метода двойного мечения антителами с последующей флуоресцентной микроскопией. Эксперименты проводились с соблюдением основных биоэтических правил. Нейроны интрамуральных ганглиев кишки существенно варьируют по своим иммуногистохимическим характеристикам. В постнатальном онтогенезе в интрамуральных узлах происходит изменение нейрохимического состава. Уже с момента рождения основная часть ганглионарных нейронов метасимпатической системы является холинергической и содержит фермент синтеза ацетилхолина – холинацетилтрансферазу (ХАТ). Наряду с холинергическими нейронами, в интрамуральных ганглиях крыс различных возрастных групп выявлены нейроны, содержащие другие нейротрансмиттеры, в том числе нейропептид Y (НПY) и синтазу оксида азота (NOC), а также различные кальций-связывающие белки, включая кальбиндин (КБ) массой 28 кДа и кальретинин (КР). В онтогенезе процент НПY-позитивных нейронов достоверно не меняется. Процент NOC-позитивных нейронов достоверно уменьшается в первые 10 суток жизни крыс. Доля КР- и КБ-иммунореактивных нейронов увеличивается в первые 10 суток жизни. У старых крыс нейрохимические характеристики достоверно не менялись по отношению к взрослым. В раннем постнатальном онтогенезе происходят разнонаправленные изменения нейрохимического состава энтеральных метасимпатических нейронов.

СИМПАТИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

А.И. Емануйлов
Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Большинство нейронов симпатических узлов млекопитающих участвует в иннервации сосудов. Основными источниками симпатической иннервации сосудов шеи у млекопитающих является краниальный шейный ганглий (КШГ) и звездчатый узел (ЗГ). В симпатических узлах в подавляющем большинстве нейронов выявляется фермент синтеза катехоламинов – тирозингидроксилазу (ТГ). Помимо этого, примерно две трети симпатических нейронов содержит также нейропептид Y (НПY). Небольшая часть симпатических ганглионарных нейронов не содержит катехоламины и является холинергической. У кошек в ТГ-негативных нейронах кроме ацетихолина (АХ) также выявляются нейрональная синтаза оксида азота (nNOS) и вазоинтестинальный полипептид (ВИП). В онтогенезе параллельно с функциональным созреванием в нейронах симпатических узлов идет перестройка медиаторного состава. Целью исследования явилось выявление локализации и иммуногистохимических характеристик симпатических нейронов КШГ и ЗГ кошки, иннервирующих сосуды шеи в раннем постнатальном онтогенезе. Симпатическая иннервация сосудов шеи у котят разного возраста (новорожденные, 10-, 20- и 30-суточные) исследовалась при

помощи ретроградного аксонного транспорта Fast Blue и иммуногистохимического метода двойного мечения антителами к ТГ, кальбиндину (КБ), АХ, nNOS и ВИП с последующей флуоресцентной микроскопией. Эксперименты проводились с соблюдением основных биоэтических правил. Начиная с момента рождения, меченые нейроны обнаруживались в КШГ и ЗГ. Достоверных различий по числу меченых нейронов между различными возрастными группами обнаружено не было. В исследованных узлах меченые нейроны распололагались диффузно. Доля меченых НПY- иммунореактивных нейронов увеличивалась от одной трети у новорожденных до половины, а кальбиндин-иммунопозитивных снижалась от 41% до 13% с момента рождения до 20 суток жизни. В единичных нейронах у котят старше 10 суток обнаруживались АХ, nNOS и ВИП.

Связи сосудов шеи с нейронами симпатических узлов у кошек сформированы к моменту рождения. Процент меченых НПY-иммунореактивных нейронов в ходе возрастного развития возрастает, а кальбиндин-иммунопозитивных снижается в раннем постнатальном онтогенезе.

ЭКСПРЕССИЯ КАЛЬЦИЙ-СВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ В НЕЙРОНАХ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ЗОНЫ ГРУДНОГО СПИННОГО МОЗГА У ГРЫЗУНОВ

В.В. Порсева[1], П.М. Маслюков[1], А.Д. Ноздрачев[2]
[1]Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, [2]Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

Целью данного исследования явилось изучение топографии и структурных характеристик нейронов, иммунореактивных (ИР) к кальций-связывающим белкам в сером веществе промежуточной зоны верхних грудных сегментов спинного мозга (СМ) у разных видов грызунов. Исследование проведено на самках мышей C57BL/6 массой 20±5 г. (n=4) и на крысах Wistar массой 200±10 г. (n=4). Иммуногистохимическими методами и последующей флюоресцентной микроскопией исследовали экспрессию кальбиндина 28 кДа (КАБ) и парвальбумина (ПАВ) в нейронах поперечных срезов Т2-Т5 сегментов СМ, толщиной 14 мкм. Изучали расположение ИР нейронов в пределах исследуемой области серого вещества. Анализировали клетки, имеющие специфическую флюоресценцию. Как у крыс, так и у мышей в промежуточной зоне СМ определяются несколько популяций клеток содержащих КАБ. Первая представлена клетками веретеновидной и треугольной формы, с 2-3 отростками ориентированными медиолатерально, расположенными в дорсальной части пластинки VII. Клетки второй группы располагались диффузно, в основном в центральной и медиальной частях пластинки VII, имели многоугольную форму с 3-4 радиальными отростками и веретеновидную форму с максимальной протяженностью отростков в область вентрального рога. Клетки третьей группы располагались от дорсальной серой спайки поля X до латерального рога серого вещества СМ, имели вытянутую и треугольную форму тел, с 2-3 отростками, ориентированными медиолатерально. ПАВ содержащие нейроны у крысы и у мыши также располагались в идентичных областях серого вещества. Первая популяция ПАВ-ИР нейронов располагалась в медиальной части пластинки VII и была представлена преимущественно треугольными клетками с различной ориентаций отростков. Вторая группа ПАВ-ИР клеток локализовалась в медиальной части пластинки VII, но располагалась дорсальнее предыдущей популяции клеток, клетки имели овальную и треугольную форму тел и различную ориентацию отростков. В данной области расположения ПАВ-ИР клеток отмечалась выраженная прокрашиваемость нейропиля с четко определяемыми границами фона в виде овального очертания. Третья группа клеток располагалась диффузно в виде одиночных клеток треугольной формы преимущественно в центральных частях пластинки VII, несколько вентральнее области вставочного ядра.

Таким образом, у грызунов в промежуточной зоне спинного мозга топографические области экспрессии КАБ отличаются от областей экспрессии ПАВ. *Работа поддержана грантом РФФИ 17-04-00349-а, грант РНФ 19-15-00039.*

SYNAPTIC PLASTICITY IN INHIBITORY NEURONS

Maxim A. Volgushev
University of Connecticut, Storrs CT, USA & Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia

Inhibition in neuronal networks of the neocortex serves a multitude of functions, such as balancing excitation and structuring neuronal activity in space and time. Because achieving these fundamental functions requires fine-tuning of inhibitory systems, and because excitatory neurons express plasticity, inhibition must be plastic, too. Indeed, multiple forms of plasticity, including Hebbian-type associative plasticity, were found in diverse classes of inhibitory neurons. We have recently described a novel form of plasticity of excitatory synapses on inhibitory neurons – weight-dependent heterosynaptic plasticity. Recordings from connected pyramid-to-interneuron pairs confirm that plasticity can be induced by purely-postsynaptic protocols without presynaptic spikes, and is thus heterosynaptic. Moreover, we show that heterosynaptic changes in inhibitory neurons accompany homosynaptic plasticity induced by conventional STDP-protocols. In both FS and non-FS neurons heterosynaptic plasticity was weight-dependent: synapses with initially high paired-pulse ratio (PPR), indicative of low release probability ("weak" synapses), had the tendency to be potentiated, while synapses with low initial PPR ("strong" synapses) tended to depress or did not change. Interestingly, the net outcome of heterosynaptic changes was different in FS and non-FS neurons. FS neurons expressed balanced changes, with gross average (n=117) not different from control. Non-FS neurons (n=57) exhibited net potentiation. This difference could be due to higher initial PPR in the non-FS neurons, and/or reflect diverse network roles of FS and non-FS neurons. Thus, weight-dependent heterosynaptic plasticity in inhibitory neurons, by counteracting runaway potentiation or depression imposed by Hebbian-type learning rules, may contribute to different aspects of homeostasis of inhibitory function in the neocortex.

РАСТОРМАЖИВАНИЕ ОБЛЕГЧАЕТ СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ В КОРТИКАЛЬНЫХ И ГИППОКАМПАЛЬНЫХ ПУТЯХ

В.Г. Скребицкий
Научный центр неврологии, Москва, Россия

В наших экспериментах использовалась парадигма Хеббовской пластичности: слабый стимул, неспособный вызвать разряд нейрона коры головного мозга или гиппокампа, сочетался во времени с разрядом этого нейрона, вызванным пропусканием

тока через регистрирующий микроэлектрод. Было обнаружено, что примерно в 10% зарегистрированных нейронов сенсомоторной области коры головного мозга (кролик) и гиппокампа (крыса) наблюдается достоверное усиление ответа нейрона на слабый стимул, свидетельствующее об увеличении эффективности соответствующего синаптического входа. Опираясь на данные о том, что условный рефлекс у кролика вырабатывается легче, когда ему вводят субконвульсивную дозу стрихнина, мы решили увеличить чувствительность нейронной сети, апплицируя на кору головного мозга кролика субконвульсивную дозу стрихнина или пенициллина. Эффект был очень значительный: около 60% нейронов сенсомоторной коры показали значительное усиление ответов на околопороговую стимуляцию вентро- постеро- латерального ядра таламуса (VPL), тогда как ответы на стимуляцию аксонов мозолистого тела, заканчивающиеся на том же нейроне остались без изменения. Это свидетельствует о входоспецифичности полученных эффектов. В экспериментах на срезах гиппокампа крысы с использованием внутриклеточной регистрации пирамидных нейронов поля CA1, мы обнаружили, что при парной стимуляции коллатералей Шаффера, сочетающейся с пропусканием тока во время первого или второго ответа в паре, усиливается второй, «расторможенный» ответ. Таким образом, мы показали, что растормаживание нейрона, достигающееся различными путями, приводит к увеличению его синаптической пластичности. В докладе обсуждается роль ионов кальция в Хеббовской пластичности, а также вопрос о возможной роли растормаживания нейронов в механизмах ориентировочного рефлекса.

Поддержано грантом РФФИ 17-04-00817.

СВЯЗЬ ТИПА «РУКОСТИ» С ТОРМОЗНЫМИ ПРОЦЕССАМИ У МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

В.С. Меренкова
Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина, Елец, Россия

Стоит подчеркнуть, что, несмотря на обилие литературы по исследованию исполнительных функций в ходе онтогенеза, в частности, тормозных процессов, работ, направленных на анализ тормозного контроля у детей с разными латеральными предпочтениями практически нет. Возможно, это связано с большими сложностями при выполнении экспериментальных исследований на данных выборках. В связи с этим нами была предпринята попытка изучения особенностей тормозного контроля младших школьников с разным типом рукости. Было обследовано 70 младших школьников (средний возраст 10,3±0,9). Оценка тормозного контроля у детей производилась с помощью компьютерной программы РЕБОС (Вергунов Е.Г., 2018). Оценка типа рукости производилась посредством следующих проб: плечевой тест, поза Наполеона, сцепление пальцев рук в замок. Пробы проводились трижды, в протокол вносились данные о каждом выполнении (Леутин В.П., Николаева Е.И., Фомина Е.В., 2009; Николаева Е.И., Борисенкова Е.Ю., 2008). Процентное распределение младших школьников по типам рукости показало, что респонденты отличались не столько числом детей с доминированием левой руки, сколько существенным различием по числу испытуемых с неправыми признаками в группе девочек младшего школьного возраста (58,3% со смешанными признаками и 25% – праворукие). Следующий этап обработки полученных данных предполагал проведение факторного анализа отдельно для каждой группы младших школьников с разными типами «рукости». Однако только факторная структура для испытуемых с правыми признаками (объясненная дисперсия составила 55% при коэффициенте Кайзера–Майера–Олкина 0,584) оказалась значимой, дав два фактора, в первый из которых входят пропуски стимулов и ошибки первой части сложной сенсомоторной реакции, во второй – параметры среднего времени реакции на стимулы. Следует отметить, что только у праворуких во второй фактор помимо среднего времени реакции входит еще и число ошибок во второй части с обратным знаком: чем короче реакция, тем больше ошибок. Полученные данные свидетельствуют о том, что они имеют более устойчивые тормозные процессы по сравнению с другими группами испытуемых. Следовательно, праворукие дети более стрессоустойчивы, что проявляется уже в младшем школьном возрасте.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 18-013-00323.

ОСОБЕННОСТИ ТОРМОЗНОГО КОНТРОЛЯ В МОДЕЛИ ПРОАКТИВНОЙ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ У ПОЖИЛЫХ ЖЕНЩИН

О.М. Разумникова, В.А. Каган, Л.В. Прохорова
Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия

Известно, что в качестве основных механизмов снижения эффективности когнитивной деятельности при старении рассматривается ухудшение тормозного контроля, уменьшение рабочей памяти и/или скорости ментальных операций, однако вопрос: какой из этих процессов является ведущим и как они могут быть взаимосвязаны, остается открытым. В исследовании принимали участие две группы женщин: 97 пожилых (62,7±6,4 лет; слушательницы Народного факультета НГТУ) (ГрП) и 82 молодых (19,7±3,5 лет; студентки факультета гуманитарного образования) (ГрМ). Для анализа тормозных функций в процессах памяти использовали разработанную нами компьютеризированную методику запоминания предъявленных на мониторе персонального компьютера объектов из разных семантических категорий с их повторением в трех сессиях. Свободный выбор запоминаемых объектов обеспечивал применение индивидуально предпочитаемых стратегий запоминания. Анализировали динамику воспроизведения и общее количество правильно запомненных объектов, а также показатель проактивной интерференции как разницу воспроизведения в первой и следующих сессиях эксперимента (Кинт). В результате дисперсионного анализа данных установлено лучшее запоминание в ГрМ, чем ГрП (13,1±0,5 и 9,9±0,5, соответственно) и эффект снижения в двух последующих сессиях по сравнению с первой ($p<0,00001$), который в ГрП оказался меньше, чем в ГрМ ($p<0,03$). Вместе с этим, эффект проактивной интерференции был представлен только у 73% участниц исследования, у 28% отмечено, напротив, обучение запоминанию с улучшением воспроизведения в ходе тестирования. При анализе групп, отличающихся стратегиями запоминания, обнаружена положительная связь общего показателя памяти и Кинт у представительниц ГрМ, использующих стратегию запоминания ($p<0,008$), тогда как в ГрП отмечена тенденция к их негативной корреляции ($p<0,090$) для лиц с доминированием проактивной интерференции. Таким образом, снижение зрительной памяти при старении обусловлено не только

ослаблением тормозных функций, но и изменениями в организации воспроизведения следа памяти в зависимости от используемых для запоминания стратегий. *Работа выполнена при поддержке РФФИ грант № 17-06-00166 «Организация тормозного контроля в онтогенезе: значение для обучения и адаптации».*

СПЕЦИФИКА ТОРМОЗНЫХ И ИНТЕРФЕРЕНЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РЕЧЕВЫМИ ПРОБЛЕМАМИ

Е.И. Николаева[1], Т.Л. Брисберг[2,3]
[1]Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург; [2]Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург; [3]Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина, Елец, Россия

Известно, что речевые нарушения у детей возникают либо в следствие тех или иных проблем во время беременности или родах, либо в следствие гормональных особенностей, нарушающих взаимодействие полушарий в ранний период развития (Николаева, 2019). Левое полушарие отвечает не только за формирование речи, но и за когнитивный и интерференционный контроль (Hugdahl et al., 2017), поэтому представляет интерес оценить взаимосвязанность этих процессов у детей с общим недоразвитием речи (ОНР) 2 и 3 уровней (Левина, 1967). Было обследовано 96 детей в возрасте 5,2–7,8 лет. Среди них 30 детей нормативного развития и 66 детей с диагнозом ОНР 2 и 3 уровней. Сенсомоторную интеграцию оценивали с помощью простой и сложной сенсомоторных реакций (Вергунов и др., 2018), для определения уровня общего и невербального интеллекта использован тест Цветные прогрессивные матрицы Дж Равена (2002); для оценки памяти и интерференции использовали методику (Разумникова, Савиных, 2016), предназначенную для запоминания объектов в серии случайно предъявляемых зрительных стимулов. Мы не выявили отличий между группами детей как в объеме образной памяти, так и интерференции. Выполнение первой серии А в тесте Дж. Равена не отличается между группами детей, но дети нормативного развития более сложные серии (АВ и В) выполняют значимо лучше. Дети с ОНР 2 и 3 степени значимо хуже ориентировались в потоке зрительных сигналов. И простая, и сложная сенсомоторные реакции выполнялись ими медленнее, и они, в отличие от нормативно развивающихся детей не могли интуитивно прогнозировать структуру сенсорного потока. *Работа поддержана грантом РФФИ № 18-013-00323.*

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ТОРМОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

Э.Б. Дунаевская, С.Н. Никифорова, Е.И. Николаева
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Задача исследования состояла в выявлении причин, повышающих вероятности формирования тормозных процессов у детей с умственной отсталостью. Оценка тормозных процессов происходила в сравнении парад результатов простой сенсомоторной реакции в парадигме go/go с результатами сложной сенсомоторной реакции, а также в выявлении уровня интерференции в рамках зрительной рабочей памяти. В исследовании приняли участие 20 детей нормативного развития и 47 детей с диагнозом умственная отсталость. Показано, что вероятность получения диагноза у ребенка связана с возрастом матери при рождении ребенка и ее уровнем образования: чем старше мать при рождении ребенка и чем выше уровень ее образования, тем меньше вероятность получения диагноза. Нормативно развивающиеся дети стабильнее и качественнее выполняют задание в парадигме go/go и у них меньше уровень интерференции в рабочей памяти по сравнению с детьми с умственной отсталостью. Стабильность выполнения задания связана с возрастом родителей: чем старше отец и мать, тем эффективнее работает ребенок. *Работа поддержана грантом РФФИ № 18-013-00323.*

СВЯЗЬ УСТОЙЧИВОСТИ ТОРМОЗНЫХ ПРОЦЕССОВ С ФОРМИРОВАНИЕМ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ ЗДОРОВЬЯ

С.А. Буркова
Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Одним из наиболее важных показателей зрелости мозговой структуры являются тормозные процессы, а именно тормозный контроль, заключающийся в подавлении определенного типа поведения, и интерференционный контроль, состоящий в обеспечении селективного внимания и когнитивного торможения. Эти процессы отвечают за когнитивное торможение и подавление определённого типа поведения, а также обеспечивают функции, связанные с изменением поведения, в частности, в сторону здорового образа жизни. В связи с вышесказанным, нами было спроектировано исследование, основной целью которого является описание особенностей становления тормозных процессов у детей с различным уровнем сформированности внутренней картины здоровья (ВКЗ), как особого, эталонного отношения личности к собственному здоровью, которое базируется на осознании его ценности и активно-позитивном стремлении к его постоянному сохранению и улучшению, к его совершенству. В исследовании приняли участие младшие школьники (128 первоклассников, средний возраст которых составил 7,9 ± 0,4 года). Для достижения поставленной цели исследования были применены следующие методики: тайм-тест (рефлексометрические измерения проводились и обрабатывались по методике РеБОС (автор Е. Г. Вергунов) в программной реализации И. С. Черникова), компьютерный тест «Интерференция» (Разумникова О. М.) и «Экспресс-диагностика ребенка» Е.И. Николаевой (в авторской модификации) для определения уровня сформированности ВКЗ детей. По результатам проведенного исследования можно судить о следующих особенностях. Доминирующим уровнем ВКЗ у детей оказался низкий уровень и о полностью сформированной ВКЗ в контексте данного возраста говорить не верно. У детей с высоким уровнем ВКЗ наблюдается наибольшая интерференция, что говорит о наличии большего тормозного контроля по сравнению с группой детей со средним и низким уровнем ВКЗ. Тормозный контроль, выполняя в данном тесте функции регуляции интерференции при «отборе» и воспроизведении стимула и формированию реакции, включается в процессы постановки цели, саморегуляции и координации мышления и действий. Также было показано, что у детей с высоким уровнем сформированности ВКЗ объем рабочей памяти больше. *Работа поддержана грантом РФФИ 18-013-00323.*

ТО́РМОЗНЫЙ КОНТРОЛЬ В КОНТЕКСТЕ ФОРМИРОВАНИЯ ВНУТРЕННЕЙ КАРТИНЫ ЗДОРОВЬЯ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ

В.С. Меренкова
Елецкий государственный университет им. И.А. Бунина, Елец, Россия

Известно, что плохое здоровье является не только результатом генетических или физиологических особенностей организма, но и стилем жизни, отношением к здоровью (Nikolaeva E.I., Oteva E.A., Leutin V.P., Maslennikov A.B., Osipova L.P., Nikolaeva A.A., 1995; Новик А.А, Ионова Т.И., 2007). Именно во внутреннем отношении к здоровью (далее ВКЗ) скрыт мощный потенциал изменений в сторону здорового образа жизни и поведения, способствующего выходу из болезни и улучшению качества жизни (Sirgy M.J., 2012). Анализ литературы позволил выдвинуть предположение о том, что осознанное отношение к собственному здоровью, реализованное в определенном действии, должно быть связано с объективными психофизиологическими характеристиками, например, тормозным контролем. Именно поэтому целью данного исследования стало изучение взаимосвязи тормозного контроля и уровня ВКЗ младших школьников. Было обследовано 72 младших школьников (средний возраст 10,3±0,9). Оценка тормозного контроля у детей производилась с помощью компьютерной программы РЕБОС (Вергунов Е.Г., 2018). Для изучения уровня ВКЗ младших школьников использовалась экспресс-диагностика ребенка Е.И. Николаевой (в авторской модификации). Распределение детей по уровням IPH показало, что практически равное количество младших школьников имеют средний и низкий уровень ВКЗ (51,4% и 47,2% соответственно). В результате экспериментального исследования показано, что младшие школьники с низким уровнем сформированности ВКЗ демонстрируют обратную связь ошибок и стимулов с параметрами среднего времени. Младшие школьники со средним уровнем сформированности ВКЗ, напротив, показали, что количество ошибочных нажатий при появлении запрещающего сигнала и пропусков стимулов другого (кроме красного) цвета кругов, не зависят от среднего времени сложной сенсомоторной реакции испытуемых. Это свидетельствует о том, что за скоростные и тормозные функции отвечают разные структуры. Показано, что формирование ВКЗ у мальчиков младшего школьного возраста сопровождается снижением количества ошибочных нажатий при появлении запрещающего сигнала, что свидетельствует о более эффективном контроле собственных действий. Активность включения девочек в работу напрямую связана с уровнем сформированности ВКЗ. При этом тормозные процессы не определяют уровень сформированности ВКЗ, в отличие от мальчиков. *Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Липецкой области в рамках научного проекта № 18-413-480007.*

ЛИЧНОСТНЫЕ ФАКТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННОГО ТРЕНИНГА

О.М. Разумникова, Н.В. Асанова, В.А. Каган
Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия

Компьютеризированные методы когнитивного тренинга приобретают все большую популярность для поддержания памяти, внимания и скорости реакции людей старшего возраста. Однако результативность такого воздействия остается под вопросом. Поэтому целью нашего исследования стало выяснение эффективности использования разработанной нами программы когнитивного тренинга в зависимости от возраста и профиля мотивационных индукторов поведения. К исследованию были привлечены студенты Факультета гуманитарного образования (ГР_С) и Народного факультета (ГР_П) НГТУ (средний возраст 20,3 и 62,5 лет, соответственно). Для анализа содержания и временной перспективы мотивации поведения был разработан перечень мотивационных индукторов на основе когнитивно-динамического подхода Ж. Нюттена. Для тестирования скоростных характеристик селекции информации и показателей зрительной и пространственной памяти использовали оригинальную батарею компьютеризированных методик. Последующая тренировка этих функций выполнялась с помощью разработанного нами Интернет-сайта. Результаты статистического анализа собранного массива данных показали, что ГР_П характеризуется большим числом тренировок, но меньшей скоростью обучения чем ГР_С во всех экспериментальных ситуациях. При тренировке образной памяти после первых 12-ти сеансов показатель запоминания улучшается в ГР_С на 29% по сравнению с исходным уровнем, а в ГР_П – на 13%, при этом значения в ГР_С остаются достоверно выше, чем в ГР_П; далее прирост эффективности тренировки замедляется в обеих возрастных группах. При тренировке пространственной памяти отмечена положительная связь достигнутого результата и числа сеансов, но в ГР_П только после 20 сеансов воспроизведение достигает 68%, тогда как в ГР_С - 90%. Также медленно в ГР_П увеличивается скорость селекции информации: после 15-ти сеансов число правильных реакций возрастает до 40, а в ГР_С - до 100. Доминирование когнитивной активности в профиле мотивационных индукторов установлено вне зависимости от возраста и временного периода самооценки. Признание приоритета когнитивной активности не соответствовало, однако, практической реализации программы когнитивной тренировки, предположительно вследствие возрастного ослабления функций инициации новой деятельности.

Работа поддержана РФФИ (грант № 17-06-00166).

ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРИЗИРОВАННЫХ ПРОГРАММ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

О.А. Трубникова[1], И.В. Тарасова[1], А.В. Солодухин[1], И.Д. Сырова, О.М. Разумникова[2], О.Л. Барбараш[1]
[1]Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово;
[2]Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия

Восстановление нарушенных когнитивных функций у лиц старшего возраста является нерешенной медико-социальной проблемой. Помимо возрастных изменений, кардиохирургические операции с искусственным кровообращением (ИК) могут способствовать повреждению мозга ишемического генеза, что затрудняет последующую реабилитацию и снижает качество жизни. Все более пристальное внимание сейчас уделяется разработке методов когнитивного восстановления. Целью прове-

денного исследования явилась апробация программы когнитивного тренинга стимулирующей прежде всего функции кратковременной памяти и селективного внимания, которые, как показали предыдущие исследования, страдают у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде. В пилотное исследование включено 15 пациентов-мужчин в возрасте от 45 до 74 лет, перенесшие кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК. Исходный средний балл по Краткой шкале оценки психического статуса у обследованных пациентов составил 26.9±1.38. Проведение когнитивного тренинга начинали на 3-4-е сутки после операции. Всего было проведено 5 тренировочных сессий, по 15-20 минут каждая. Программа когнитивного тренинга включала задание на селекцию информации при двойном выборе, тренировку зрительно-пространственной памяти, оценку интерференции при воспроизведении образных стимулов. После проведения тренировочных сессий пациентов опрашивали с целью определения субъективной трудности выполнения задания. Большинство пациентов, 13 из 15 (87%), сообщили о ее приемлемом уровне. Улучшение показателей в тесте интерференции при воспроизведении образных стимулов продемонстрировали 10 (67%), селективного внимания - 8 (53%) и 7 (47%) пациентов - зрительно-пространственной памяти.

Апробированная в исследовании программа когнитивного тренинга показала приемлемую субъективную трудность и эффективность восстановления когнитивных функций пациентов после кардиохирургической операции, что может свидетельствовать о применимости данного метода когнитивной реабилитации на специфической когорте пациентов.

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА И АКТИВНОСТИ МОЗГА ПАЦИЕНТОВ В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

О.А. Трубникова, И.В. Тарасова, О.В. Малева, И.Д. Сырова, О.Л. Барбараш
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

Целью настоящей работы явился анализ отдаленных результатов когнитивного тестирования и показателей фоновой электрической активности головного мозга у пациентов через 5-7 лет после коронарного шунтирования (КШ). Всего в исследование включили 130 пациентов, праворуких мужчин, перенесших плановое КШ, средний возраст составил 55,8±5,4 лет. Все пациенты прошли когнитивное тестирование до операции и через 5-7 лет после КШ, 70 пациентам из этой группы было проведено электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование в те же сроки. Оценка когнитивного статуса включала тестирование внимания (корректурная проба Бурдона, тест «объем внимания»), кратковременной памяти (тесты запоминания 10 чисел, слов и бессмысленных слогов), нейродинамики (время реакции, количество ошибок и пропущенных сигналов в тесте сложного зрительно-моторного реагирования (СЗМР) без и с наличием обратной связи). Послеоперационное когнитивное снижение (КС) определяли при снижении показателей на 20% по сравнению с исходными в 20% тестах из всей тестовой батареи. Монополярную ЭЭГ покоя с закрытыми и открытыми глазами регистрировали в 62 отведениях системы 10-20. Спектральная мощность ЭЭГ была рассчитана в диапазоне 0,1-50 Гц. Результаты: Частота развития КС через 5-7 лет после КШ была 58%, снижение в домене кратковременной памяти встречалось в 46% случаев, нейродинамики – в 61% и внимания – в 20%. Установлено, что количество запомненных чисел имело обратную корреляционную связь с мощностью биопотенциалов тета1-ритма при закрытых глазах в левой теменной области коры, количество ошибок в тесте СЗМР с обратной связью прямо коррелировало с мощностью биопотенциалов тета2 и альфа1-ритмов при закрытых глазах в правых отделах коры, а для количества пропущенных сигналов в этом же тесте выявлена обратная корреляция с мощностью биопотенциалов тета2-ритма в задних отделах коры левого и правого полушария. Также обнаружена отрицательная корреляция объема внимания и показателей мощности биопотенциалов тета2-ритма при открытых глазах во всех областях левого полушария.

Частота развития нарушений когнитивных функций у пациентов через 5-7 лет после КШ составила 58%. Когнитивное снижение в доменах нейродинамики и кратковременной памяти ассоциировано с ЭЭГ-проявлениями мозговой дисфункции.

КОМПЕНСАТОРНЫЕ КОГНИТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ У ЛИЦ С НАРУШЕНИЕМ СЛУХА

К.Д. Кривоногова, О.М. Разумникова
Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия

Анализ реорганизации когнитивных функций вследствие сенсорной депривации позволяет рассмотреть закономерности кроссмодальной перестройки функциональных систем мозга для адаптации организма в соответствующей информационной среде. Потеря слуха приводит к вовлечению слуховых областей коры в обработку вибротактильных и зрительных стимулов, связанных с речевой деятельностью на основе жестов. Однако глухота ведет к повышению риска развития эмоциональных и поведенческих нарушений вследствие дефицита в усвоении речи, что влечет за собой трудности в общении и проблемы в обучении. Поэтому целью нашего исследования стало выяснение особенностей организации интеллектуальных способностей и систем внимания как отражения компенсаторных возможностей при нарушениях слуха (ГР_С) по сравнению с группой слышащих студентов (ГР_Н). Для определения структуры интеллекта: его вербального (IQv), образного (IQs) и эмоционального (IQe) компонентов использовали методики Р. Амтхауэра и К. Барчард. Для тестирования систем внимания применяли разработанную ранее компьютеризированную методику «attention network test». Для самооценки состояния здоровья использовали опросник SF-36. Обнаружено, что интегральный показатель физического здоровья выше, чем психического независимо от состояния слуховой системы, однако с тенденцией к более низким значениям психического здоровья в ГР_С. Значения IQv и IQs в ГР_С были ниже, чем в ГР_Н с наиболее выраженным эффектом для IQv. Взаимосвязь когнитивных и эмоциональных функций и самооценки состояния здоровья различается в ГР_Н и ГР_С: в первой - интегральный показатель психического здоровья связан с системой бдительности, во второй – с компонентами IQe: повышению самооценки психического здоровья соответствует большая отзывчивость на радость, физического – меньшее выражение негативных эмоций. При негативных взаимосвязях IQv и IQs с временем селекции стимулов в обеих группах, в ГР_С дополнительно большим значениям IQv соответствует большее время реакции в ориентационной системе внимания, но меньшее – исполнительного контроля. Повышение информационного значения функций внимания по отношению к интегральным показателям интеллекта и состояния здоровья можно рассматривать как компенсаторный резерв обучения и повышения качества жизни студентов с нарушением слуха.

КОНТРАСТНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ДЕПРЕССИИ

И.И. Шошина[1], Е.Р. Исаева[2], С.В. Пронин[1], А.В. Ханько[3], О.В. Лиманкин[3], Ю.В. Мухитова[2], И.А. Трегубенко[2]
[1]Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН; [2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова МЗ РФ; [3]Петербургская городская психиатрическая больница №1, Санкт-Петербург, Россия

Изучали функциональное состояние магноклеточной и парвоклеточной нейронных систем при шизофрении и депрессии. Характер взаимодействия данных систем, обеспечивающих механизмы глобального и локального анализа зрительной информации, определяет особенности восприятия. В основу исследования положен метод регистрации контрастной чувствительности в разном диапазоне пространственных частот, исходя из того, что магноцеллюлярная зрительная система более чувствительна к восприятию низких пространственных частот, тогда, как парвоцеллюлярная система – к восприятию высоких пространственных частот.

В исследовании приняли участие: 65 пациентов, страдающих параноидной формой шизофрении, среди которых 31 пациент с первым эпизодом шизофрении; 18 человек, страдающих эндогенной депрессией, и 42 условно психически здоровых испытуемых. Все пациенты получали антипсихотическую терапию. Условия тестирования соответствовали Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации. Для регистрации контрастной чувствительности использовали программу, разработанную в Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН. Предъявляли вертикально ориентированные элементы Габора с пространственной частотой 0.4, 4.0 и 10.0 цикл\град на экране дисплея AII Mobility Radeon HD 5470 (диагональ – 41 см, разрешение – 1366*768, частота квантования – 60 Гц). Изображения в случайном порядке появлялись справа или слева, задача испытуемого состояла в том, чтобы нажатием соответствующей кнопки «мыши» обозначить местоположение стимула. Регистрировали пороговый контраст, используя адаптивную «лестничную» процедуру. В задаче обнаружения достоверных различий в контрастной чувствительности между пациентами, страдающими шизофренией, и лицами с депрессией не установлено. При этом следует отметить достоверное снижение контрастной чувствительности, по сравнению с психически здоровыми испытуемыми, в диапазоне высоких пространственных частот в обеих группах пациентов. В то же время чувствительность в диапазоне низких пространственных частот не отличалась от таковой в норме.

Таким образом, на ранних уровнях сенсорной обработки установлено изменение характера взаимодействия магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной нейронных систем, как при шизофрении, так и при депрессии. *Выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант №18-013-01245).*

КОМПЕНСАТОРНЫЕ РЕСУРСЫ МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЕГО ПОРАЖЕНИЯ ОПУХОЛЬЮ

О.М. Разумникова[1], А.М. Перфильев[2], В.Н. Егоров[2]
[1]Новосибирский государственный технический университет; [2]Федеральный центр нейрохирургии, Новосибирск; [3]Клиника нейрологии и клинической нейропсихологии, Бедбург-Хау, Германия

Поражение мозга опухолью часто диагностируется на поздних этапах болезни вследствие использования функциональных резервов мозга, позволяющих компенсировать локальное разрушение нейронных сетей. Для понимания механизмов такой компенсации и ее роли в самооценке качества жизни нами выполнен анализ когнитивно-эмоционального статуса в предоперационный период у пациентов в зависимости от локализации и типа опухоли. В исследовании приняли участие онкологические больные (ГР_П) (n=62, 52,1±10,6 лет) в предоперационный период. Пациенты были подобраны согласно локализации опухоли: в лобных или теменных областях коры левого или правого полушария. Для сравнительного анализа была сформирована контрольная группа (ГР_К) (n=40, 48,6±10,9 лет). На основе психометрического тестирования оценивали показатели вербальных и образных компонентов интеллекта и креативности, суперфакторы личности согласно методике Г. Айзенка и самооценку качества жизни (QoL) по опроснику SF-36. ГР_П характеризовалась меньшими показателями и когнитивных функций, и состояния здоровья по сравнению с ГР_К. IQ и показатель беглости образной креативности выделены как предикторы QoL в ГР_П, а в ГР_К – нейротизм. Наиболее выраженным снижение IQ и вербальной беглости было при поражении лобных отделов левого полушария, а образной оригинальности – правой теменной части коры. Взаимосвязь показателей когнитивных функций и SF-36 нарушалась в случае локализации опухоли в левом полушарии. При поражении правой лобной области более высокому уровню интегрального показателя психического здоровья соответствовали большие показатели образной беглости, при поражении правой теменной области отмечена положительная связь этого компонента самооценки здоровья и образной беглости, но обратная – с нейротизмом, тогда как для физического компонента значима положительная связь не только с образной беглостью, но и с IQ. Анализ особенностей изменений когнитивных функций в зависимости от типа опухоли не выявил достоверных различий, однако для пациентов с метастазами была характерна наиболее низкая самооценка QoL.

Таким образом, качество жизни пациентов с поражением мозга опухолью зависит не только от ее типа, но и от локализации. Большими компенсаторными ресурсами, по-видимому, обладает левое полушарие, особенно его лобные отделы.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Ю.И. Поляков
Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН; ПСПГМУ им. И.П. Павлова; СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

До настоящего времени не существует сколь-либо убедительных представлений о физиологических механизмах, лежащих в основе психических расстройств. Поэтому вполне понятна наша беспомощность при попытках объективизировать диагностику психических заболеваний и попытках разработки физиологически оправданных методов их лечения.

Большинство диагностических критериев психических расстройств было разработано еще в конце 19 - начале 20 веков. Современные ведущие ученые подчеркивают, что выделяемые психиатрами категории психических заболеваний отражают только внешнюю сторону психической активности (поведенческого процесса), которая может вызываться различными функциональными нарушениями мозговых систем. Необходимо учитывать, что психическое заболевание, по сути, представляет

собой лишь внешнюю сторону «поломки» физиологических и биохимических механизмов, обеспечивающих психическую активность. Поэтому вполне логичен поиск физиологических и биохимических маркеров при психической патологии.

В настоящем исследовании предпринята попытка определить возможность физиологического маркирования некоторых психопатологических состояний и получить дополнительные объективные критерии диагностики психического расстройства.

В частности, для группы пациентов, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, по сравнению с группой здоровых испытуемых характерно увеличение амплитуды волны вызванного потенциала и полуволны независимой компоненты этого потенциала, связанного с мониторингом действия и генерируемого в передней цингулярной коре, и является основанием для формирования тревоги - ведущего психопатологического феномена в рамках ОКР.

Проведенный нейрофизиологический анализ показывает, что для каждой группы психических расстройств (шизофрения, депрессивный синдром, обсессивно-компульсивный синдром) характерен свой нейрофизиологический профиль в тесте Go/NoGo, что указывает на возможность использования метода выделения групповых компонент потенциалов, связанных с событием, в качестве дополнительного и объективного метода диагностики мозговых нарушений при психических расстройствах.

РОЛЬ ГРЕЛИНА В ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ВЛЕЧЕНИИ К АЛКОГОЛЮ

А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, П.П. Хохлов, М.И. Айрапетов, П.Д. Шабанов
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Грелин, гормон пептидной природы, синтезируется в желудке и секретируется в общий кровоток. Он является системным гормоном голода и участвует в механизмах подкрепления. Целью исследования был анализ действия грелина и его антагонистов на экспрессию условной реакции предпочтения места (УРПМ) этанола. Для выработки УРПМ алкоголя у крыс использовали двухкамерную установку. Критерием предпочтения расценивали пребывание крыс в камере, ассоциированной с введением алкоголя, не менее 70% времени. Антагонист рецепторов GHS-R1A грелина снижал пребывание в камере, ассоциированной с алкоголем, более чем в 2 раза. Хроническая алкоголизация не влияла на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в фронтальной коре, прилежащем ядре, миндалине, гипоталамусе, гиппокампе и вентральной тегментальной области. Отмена алкоголя вызывала разнонаправленные изменения в содержании мРНК грелинового рецептора в исследуемых структурах мозга. Уровень мРНК грелинового рецептора увеличивался в прилежащем ядре и вентральной тегментальной области мозга на 7 сутки после отмены алкоголя по сравнению с контрольной группой и алкоголизированными животными. В тоже время содержание мРНК грелинового рецептора снижалось в гипоталамусе на 7 сутки после отмены алкоголя по сравнению с группой алкоголизированных животных. Экспрессия мРНК грелинового рецептора увеличивалась в прилежащем ядре и вентральной тегментальной области, структурах, ответственных за подкрепляющие эффекты алкоголя, и снижалась в гипоталамусе. Количественное определение концентраций дезацил-грелина в образцах сывороток крови крыс при хронической алкоголизации показал, что при алкоголизации концентрации дезацил-грелина снижаются вдвое. Отмена этанола способствовала восстановлению уровня пептида на 7-е сутки отмены. Следовательно, грелиновая система мозга участвует в формировании патологической зависимости к алкоголю. Обсуждается роль грелина в механизмах подкрепляющего действия алкоголя и перспектива использования антагонистов грелина при коррекции патологического влечения к аддиктивным средствам.

МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕХИМИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

П.Д. Шабанов
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

С целью изучения механизмов игровой зависимости в эксперименте выделены ее отдельные компоненты: обсессивно-компульсивный, импульсивный и аддиктивный. Тест обучения в ситуации выбора силы и вероятности пищевого подкрепления выбран в качестве метода изучения импульсивного и аддиктивного ее компонентов (выявление азартности). Целью работы была апробация данного метода (видоизмененный Iowa-тест) при интраназальном введении грелина и антагониста его рецепторов [D-Lys3]-GHRP-6 у крыс. Крыс в течение 3 недель обучали побежкам в лабиринте с тремя рукавами (Ψ-образной формы). В конце каждого рукава автоматически подавалась кормушка. В рукаве 1 подкрепляли каждую побежку к кормушке 1 семечкой (режим FR1-1, или fixed ratio 1-1), в рукаве 2 – каждую 2-ю побежку, но 2 семечками (FR2-2), в рукаве 3 – каждую 3-ю побежку, но 3 семечками (FR3-3). Из 44 крыс обучились 27. Критерием обучения было выполнение не менее 15 правильных ответов (побежек) за 10-минутную сессию. Продолжительность обучения составила 3 недели. После достижения критерия обучения в течение 4-х последовательных дней интраназально животным вводили 0,9% NaCl раствор 20 мкл (группа 1, контроль), 2-й группе – грелин (20 мкг/20 мкл/крысу) и 3-й группе – антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 (20 мкг/20 мкл/ крысу).

Оба исследованных фармакологических агента (грелин и [D-Lys3]-GHRP-6) проявили активность, но разнонаправленную. Грелин увеличивал число заходов в 3-й рукав (FR3-3) на 17% с 31,1±1,5 до 36,6±2,5 заходов ($p<0,05$), а [D-Lys3]-GHRP-6 увеличивал число заходов в 1-й рукав (FR1-1) на 13% с 33,8±1,1 до 38,1±1,8 ($p<0,05$). Следовательно, введение грелина повышает число побежек в рукав с низкой вероятностью, но большей величиной подкрепления (тройное подкрепление), тогда как введение [D-Lys3]-GHRP-6 увеличивает число побежек в рукав с высокой (100%) вероятностью, но меньшей величиной подкрепления (одинарное подкрепление).

В условнорефлекторном пищевом поведении значимы не только вероятностные характеристики, но и мотивационные параметры (сила подкрепления). В нашем случае, вероятность в 33% (1/3) при тройном количестве подкрепляющего агента (вознаграждения) при введении грелина достоверно повышалась, что может рассматриваться как элемент игровой зависимости, или азарта.

АНТИНАРКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ BDNF

М.А. Константинопольский, Л.Г. Колик, И.В. Чернякова, Т.А. Гудашева
НИИ фармакологии им. В.В. Закусова, Москва, Россия

BDNF модулирует восприятие боли и развитие депрессии при болевых синдромах, но его применение лимитировано отсутствием способности проходить ГЭБ и наличием побочных эффектов. В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова создан дипетидный миметик BDNF, ГСБ-106, [гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-серил- L-лизина)] (Середенин С.Б., Гудашева Т.А., 2010). Обнаруженная анальгетическая активность дипептида ГСБ-106 указывает на возможное участие опиоидных рецепторов, мотивирует исследовать влияние пептида на формирование зависимости от опиатов. Дипептид ГСБ-106 вводили в/б крысам-самцам, в дозах 0,1-1,0 мг/кг. Пороги болевой реакции регистрировали в тестах «отдергивания хвоста» и «горячей пластины» («Ugo Basile», Италия). Влияние ГСБ-106 на подкрепляющие свойства морфина изучали в тесте «conditioning place preference test» (CPP, San Diego Instr., США), фиксируя время пребывания животных в подкрепляемом морфином или в «ГСБ-106+морфин» отсеке камеры. Влияние ГСБ-106 на показатели синдрома отмены (СО) морфина изучали в тесте «открытое поле» на крысах с зависимостью (Константинопольский М.А. и соавт., 1992-2011). Статистический анализ: тесты ANOVA и Манна–Уитни – U-test.

Пептид ГСБ-106 в дозе 0,1 мг/кг усиливал двигательную активность контрольных и зависимых от морфина крыс; в тесте «отдергивания хвоста» повышал болевые пороги через 1 и 24 ч после введения на 48,1% и 50,3% ($p<0,001$), эффект снимался антагонистом опиатов налтрексоном; ГСБ-106 блокировал анальгетический эффект морфина через 0,5 и 1 ч после введения анальгетика и снижал значение индекса зависимости на 55,2%, $p<0,01$; уменьшал показатель предпочтения места с 285,7 до 27,2 сек через 1 нед. после введения морфина, $p<0,05$. Эффекты ГСБ-106 могут быть опосредованы его взаимодействием с опиоидными и BDNF (TrkB) рецепторами.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СОЦИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ГРУППАХ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛИЗАЦИИ ОТДЕЛЬНЫХ ОСОБЕЙ В ГРУППЕ

Е.В. Филатова, С.В. Афанасьев, И.В. Демянко, А.А. Орлов, А.Ю. Егоров
ИЭФБ РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ранее, в экспериментах на крысах самцах линии Вистар с выборочной алкоголизацией отдельных особей, живущих в группах по три, была показана значимость фактора социальной конформности при формировании предпочтения к алкоголю. Обнаружены различия в уровне предпочтения спирта у крыс в условиях группового и индивидуального потребления. В условиях, когда все особи в группе подвергаются алкоголизации, формируется предпочтение потребления спирта, тогда как при индивидуальной алкоголизации, когда только одна особь в группе пьет спирт, а остальные - воду, такого не наблюдается. Задачей данной работы был видеомониторинг взаимного пространственного перемещения животных и их контактов. Обнаружено увеличение дистанции между алкоголизируемым животным и его сородичами на начальной стадии алкоголизации и изменение в динамике агрессивных взаимодействий с ним через 2 месяца от начала эксперимента.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-013-00390.

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МАКАК РЕЗУС ПО ПОЛИМОРФИЗМУ ГЕНА NPY

Л.Е. Павлова[1], М.Ф. Тимина[1], А.В. Панченко[1], А.А. Агумава[1], Г.А. Янус[2], Е.Н. Имянитов[2]
[1]НИИ медицинской приматологии, Сочи, [2]Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Существует ряд доказательств, что генетические и средовые факторы взаимодействуют, определяя индивидуальную склонность к развитию алкоголизма. Воздействие неблагоприятных средовых факторов увеличивает вероятность возникновения патологических состояний, обусловленных стрессом, в том числе алкогольной зависимости. Известно, что генетически-детерминированная дисфункция нейромедиаторных систем мозга является фактором риска развития алкоголизма. У человека интересен в этом отношении ген нейропептида Y (NPY), который содержит функциональный полиморфизм T-1128C в области сигнального пептида, ассоциированный со стрессоустойчивостью и уровнем потребления алкоголя. Благодаря генетическому сходству с людьми приматы успешно используются в лабораторной практике для систематизации молекулярно-генетических предикторов алкогольной зависимости. У макак резус известен однонуклеотидный полиморфизм (SNP) гена NPY T-1002G, находящийся в области промотора, который у гомозиготных по G аллели генотипов приводит к понижению экспрессии NPY в миндалине. Так же была выявлена зависимость потребления алкоголя от генотипа у животных с материнской депривацией. Целью данного исследования было проведение генотипирования макак резус по полиморфному варианту гена NPY. Забор венозной крови производился у 10 клинически здоровых самцов макак резус (*Macaca mulatta*) в возрасте 6–9 лет, содержащихся в питомнике НИИ медицинской приматологии. Экстракция нуклеиновых кислот проводилась стандартным сорбентным методом с 5 М гуанидин тиоцианатом. Для создания тест-системы ПЦР выполнен подбор аллель-специфичных праймеров к геномной ДНК макак резус. Подобран оптимальный температурный профиль для лучшей дискриминации аллелей по гену NPY. Секвенирование продуктов амплификации подтвердило специфичность тестируемого в ПЦР фрагмента ДНК. В результате генотипирования методом аллель-специфической ПЦР из 10 животных гетерозиготными оказались 50% (n=5), гомозиготными по G аллели 10% (n=1) и гомозиготными по T аллели 40% (n=4) животных, что указывает на наличие данного полиморфизма у приматов питомника.

Таким образом, популяция приматов-носителей данного полиморфизма может быть использована в доклинической оценке средств лечения алкогольной зависимости.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ АТФаз ЭРИТРОЦИТОВ МОЛОДНЯКА СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.Ю. Федорова[1], В.И. Максимов[2], О.В. Смоленкова
[1]Московский городской педагогический университет, Москва; [2]Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, Москва; [3]Курская государственная сельскохозяйственная академия им. И.И. Иванова, Курск, Россия

Известно, что организм молодняка, особенно в первый год после рождения, проходит несколько этапов совершенствования, так называемого взросления, определяющими факторами которых являются морфология пищеварительного тракта и характер пищеварения. Первые периоды постэмбрионального развития характеризуются наибольшими морфофункциональными изменениями в молодом растущем организме, приспособлением организма к послеутробным условиям жизни, особенностям питания, что сопряжено с активным транспортом веществ и энергии в клетку из внешней среды, осуществляемым ферментными системами мембран (ионными насосами). Выявленное в наших более ранних исследованиях видовое своеобразие функционирования в тканях сельскохозяйственных животных АТФазных ферментных систем, которые являются интегральными компонентами ионных насосов, чутко реагирующими на изменение внутренней и внешней среды и характеризующими уровень метаболических процессов в организме, обусловливает актуальность изучения активности транспортных аденозинтрифосфатаз эритроцитов крови молодняка различных продуктивных животных в переходный (от молочного типа к растительному) период кормления. Исследования показали, что по уровню активности изучаемых АТФаз мембраны эритроцитов отъемного молодняка можно расположить в следующей возрастающей последовательности: телята-ягнята-поросята. Отмечено, что наивысшая активность ($p<0,001$) АТФаз эритроцитов отмечена в группе поросят, низшая- в группе телят, что обусловлено своеобразием анатомо-физиологических и функциональных изменений системы органов пищеварения, особенностями роста и развития. Так, межвидовая разница по активности $Mg2^{+}$-,Na^{+}, K^{+}- АТФазы составила 3,21 раза; по активности Mg^{2+}-АТФазы- 2,70 раз; по активности Na^{+}, K^{+}-АТФазы – 4,11 раз в пользу поросят. Корреляционный анализ влияния видовой принадлежности молодняка на АТФазную активность мембраны эритроцитов крови показал, что коэффициент корреляции в случае активности Mg^{2+}-,Na^{+}, K^{+}-АТФазы составил 88,05 %; в случае активности Mg^{2+}-АТФазы- 85,77 %; в случае активности Na^{+}, K^{+}- АТФазы – 89,11 % с высокой степенью достоверности ($p<0,001$).

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТА ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА ДИНАМИКУ ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОБАК

Г.В. Молянова, В.В. Ермаков, И.А. Быстрова
Самарский государственный аграрный университет, Самара, Россия

К собакам в кинологии предъявляются высокие служебные (рабочие) и племенные качества. Данные качества животных находятся в тесной взаимосвязи с физиологическим состоянием организма, существенное влияние на которые оказывают условия содержания, питание, режим использования собак и множество других факторов. Дигидрокверцетин (ДК) обладает антиоксидантными свойствами.Научный опыт проводили на здоровых собаках породы немецкая овчарка возрастом 2–4 года с живой массой в среднем 30 кг на фоне условий содержания и кормления, принятых на предприятии. Группы формировались по принципу пар-аналогов по 10 особей в каждой: 1 группа − опытная − собаки получали основной рацион и ДК в дозе 0,01г/кг живого веса в капсуле 1 раз в день во время еды; 2 группа − контрольная − основной рацион. Гематологические и биохимические анализы крови проводились на базе ГНУ Самарская НИВС. Забор крови осуществляли в 1-, 20- и 30-ый день научно-производственного опыта. Результаты исследований. На 20 день эксперимента число эритроцитов в крови опытных животных составило $6,5\pm0,21\times10^{12}$/л, что было выше на 11,5% ($p<0,05$), на 30 день – на 19,1% ($p<0,01$) относительно контроля. Концентрация гемоглобина увеличилась на 5,7% ($p<0,05$), 9,4% ($p<0,05$), соответственно. Количество общего белка увеличилось на 20-й день на 21% ($p<0,001$), на 30-й день – на 32% ($p<0,001$) относительно контроля. Концентрация альбумина была выше на 30–31% ($p<0,001$) по сравнению с контролем, что свидетельствует о более интенсивном уровне анаболических процессов в организме животных. Динамика коэффициента де Ритиса также свидетельствует о преобладании анаболических процессов в организме опытных собак. ДК обладает антиоксидантными свойствами и способствует снижению концентрации в крови продуктов перекисного окисления липидов: малонового диальдегида с 22,1±1,1 на начало эксперимента до 16,8±0,87 мкмоль/л, или на 23,9% ($p<0,05$); диеновых конъюгатов с 0,23±0,06 до 0,17±0,05 едА/мл, или на 26%; и повышению активности каталазы от 0,14±0,08 до 0,22±0,08 ед. по Баху или на 36%. Применение ДК положительно влияет активность антиоксидантных ферментов и показатели перекисного окисления липидов. ДК оптимизирует адаптационные возможности рабочих собак и может применяться для повышения их жизнеспособности и увеличения служебного долголетия.

ЛЕЙКОГРАММА КРОВИ ЦЫПЛЯТ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СТАФИЛОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

А.А. Присный, А.А. Моисеева, В.Н. Скворцов
Белгородский филиал ФНЦ Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН, Белгород, Россия

Стафилококкоз птиц является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний этой группы животных. Стафилококковые инфекции у птиц требуют длительного, дорогостоящего и высококвалифицированного лечения. Поэтому проблемы профилактики, диагностики и лечения стафилококкоза у сельскохозяйственной птицы неизменно сохраняет актуальность. Целью работы было изучение показателей белой крови молодняка кур при экспериментальной стафилококковой инфекции. Для осуществления исследования было сформировано две группы цыплят, по 50 голов каждая. Экспериментальное заражение цыплят II группы осуществляли культурой *Staphylococcus aureus*, которую вводили внутрибрюшинно в концентрации 2 McFarland. Отбор крови у всех подопытных птиц проведен в день заражения, затем на 2, 4, и 6 сутки после заражения. Подсчет лейкограммы производили на фиксированных мазках, окрашенных по методу Романовского–Гимзе. Результаты про-

веденных исследований показали, что заражение цыплят стафилококком сопровождается определенными изменениями показателей белой крови цыплят. В описываемых экспериментах увеличение концентрации лейкоцитов на 31% (умеренный лейкоцитоз) было зафиксировано только на вторые сутки, что может свидетельствовать о развитии воспалительных процессов вследствие воздействия *St. aureus*. После заражения происходит достоверное уменьшение относительного количества эозинофилов во II группе. Повышение численности базофилов на вторые сутки после заражения и в последующем свидетельствует о реакции организма на поступление антигена. Отмечено достоверное повышение количества моноцитов, что свидетельствует об активно протекающем фагоцитозе. Подсчет лейкограммы свидетельствует о том, что на протяжении всего исследования происходит достоверное повышение концентрации псевдоэозинофилов во II группе по сравнению с контролем. Это явление свидетельствует о наличии воспалительной реакции, так как псевдоэозинофилы активно осуществляют фагоцитоз. У цыплят II группы сразу после заражения отмечено достоверное снижение относительного и абсолютного количества лимфоцитов. На вторые, четвертые и шестые сутки эксперимента установлена высокодостоверная лимфопения во II группе, которая является следствием массового выхода лимфоцитов в ткани из кровеносного русла с целью подавления инфекционного агента.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ АДАПТАЦИИ У ТЕЛЯТ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ

А.Е. Черницкий[1], С.В. Шабунин[1], В.А. Сафонов[2]
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии, Воронеж; [2]Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, Москва, Россия

С переходом на легочное дыхание у телят происходит расширение грудной клетки, исчезают дистелектазы в легких, между предсердиями зарастает овальное отверстие. Пренатальное недоразвитие и/или последствия тяжелых родов у телят могут изменять характер и продолжительность постнатальной кардиореспираторной адаптации. Цель работы – изучить динамику показателей легочной вентиляции и частоты сердечных сокращений у телят с разным уровнем жизнеспособности с 1-го по 14-й дни жизни. Жизнеспособность (ЖС) телят оценивали вскоре после рождения по 10 признакам шкалы VIGOR, подобной шкале Апгар, используемой у людей. Обследовано 100 телят с массой тела 29–45 кг и гестационным возрастом при рождении 268–284 дней, 5 групп по n=20 каждая: (1) – с отличной ЖС 26–27 баллов по шкале VIGOR; (2) – с очень хорошей ЖС – 23–25 баллов; (3) с хорошей ЖС 21–22 баллов; (4) с маргинальной ЖС – 17–20 баллов; (5) с низкой ЖС – 17-20 баллов. На 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки жизни у телят определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхания (ЧД) в минуту, соотношение ЧСС/ЧД (индекс Хильдебрандта), минутный объем дыхания (МОД) и дыхательный объем (ДО). Сравнение медиан выборок осуществляли с использованием W-критериев Вилкоксона в Statistica 8.0 (Stat Soft Inc., США). Транзиторная гипервентиляция у телят групп 1 и 2 завершалась к 3-му дню, в группе 3 – к 7-му дню жизни и приводила к расправлению легких, что проявлялось увеличением ДО на 34,6-47,8% ($p<0,01$) по сравнению с уровнем в 1-е сутки, без изменений МОД. У телят групп 4 и 5 транзиторная гипервентиляция была менее выраженной, а значения ДО на 3–14-й день существенно не отличались от уровня в 1-е сутки жизни. ЧСС у телят групп 1, 2 и 3 к 7-му дню снижалась на 31,7; 18,0 и 16,4% ($p<0,05$) соответственно по сравнению с 1-м днем, у животных групп 4 и 5 существенно не изменялась. Повышенные значения индекса Хильдебрандта у телят группы 5 на 39,9% ($p<0,05$) на 7-й день и на 57,3% ($p<0,01$) на 14-й день по сравнению с группой 1 ($p<0,05$) свидетельствовали о расстройстве вегетативной регуляции и перенапряжении кардиореспираторной функциональной системы. В заключение, постнатальная кардиореспираторная адаптация телят с разным уровнем жизнеспособности имеет существенные отличия, что необходимо учитывать при оценке их здоровья и рисков заболевания.

ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА РАВНОВЕСНОЙ ГАЗОВОЙ ФАЗЫ НАД ПРОБАМИ КОНДЕНСАТА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У ТЕЛЯТ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

А.Е. Черницкий[1], Т.А. Кучменко[2], А.А. Шуба[2], Р.У. Умарханов[2]
[1]Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии; [2]Воронежский государственный университет инженерных технологий, Воронеж, Россия

В выдыхаемом теленком воздухе содержится более 200 химических соединений, которые в виде аэрозоля переносятся из нижних отделов респираторного тракта при дыхании и могут быть конденсированы охлаждением. Концентрации веществ, которые содержатся в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и его равновесной газовой фазе (РГФ), чрезвычайно малы и не всегда могут быть выявлены традиционными лабораторными тестами. Перспективным направлением в анализе РГФ над биопробами малого объема является применение систем типа «электронный нос» на основе высоко чувствительных сенсоров. Цель работы – изучить особенности состава РГФ над пробами КВВ у телят разного возраста. КВВ у телят (n=32) в возрасте 3–45 дней собирали в утренние часы до кормления с помощью устройства для сбора КВВ у животных (RU 134772 U1), состав РГФ над пробами КВВ исследовали с помощью анализатора газов «MAG-8» с методологией «электронный нос». Установлено, что у неонатальных здоровых телят в РГФ над пробами КВВ присутствуют спирты (этанол, бутанол), кислоты (масляная, уксусная), альдегиды, амины, аммиак. Спирты и кислоты продуцируются микроорганизмами, заселяющими слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Наличие ацетона в РГФ над пробами КВВ физиологично для животных этого возраста, связано с быстрым истощением запасов питательных веществ, в то время как у телят старше 10 дней ассоциировано с воспалительными заболеваниями органов дыхания. Наличие аминов (ароматических, циклических, алифатических) и альдегидов в составе РГФ над пробами КВВ у телят в неонатальный период, вероятно, отражает неполное расщепление грубых и концентрированных кормов, вводимых в рацион, и не характерно для животных старшего возраста с развитыми преджелудками. С началом функционирования рубца на 10–14-й дни жизни в составе РГФ над пробами КВВ у здоровых телят преобладают спирты (этанол, бутанол) и кислоты (уксусная, масляная, изомасляная). Сероводород, сульфиды и фенол обнаруживаются в РГФ над пробами КВВ у телят при воспалительных заболеваниях органов дыхания (трахеит, бронхит, бронхопневмония) и не связаны с возрастом. *Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 18-76-10015.*

МЕХАНИЗМЫ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ КОБАЛЬТОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева, И.В. Можаева, С.Г. Дзугкоев
Институт биомедицинских исследований – филиал ФНЦ Владикавказский научный центр РАН, Владикавказ, Россия

Наличие в атмосфере экопатогенных факторов, в частности тяжелых металлов, вызванное развитой инфраструктурой свинцово-цинкового производства, транспортом, негативно сказывается на здоровье человека. При избыточном поступлении тяжелых металлов в организм человека индуцируется процесс ПОЛ, конечные продукты которого, влияют на состояние биологических мембран, белков, ферментов и внутренних органов. Развиваются сосудистые осложнения вследствие снижения продукции оксида азота – основного вазодилатирующего фактора. Дисфункция эндотелия, как патогенетическое звено, сочетается с повреждением миокарда. Цель исследования: изучение механизмов развития дисфункции эндотелия и повреждения миокарда в условиях кобальтовой интоксикации. Дисфункцию эндотелия, вызванную введением хлоридом кобальта в дозе 2 мг/кг веса (30 дней) парентерально, моделировали на крысах линии Wistar. Определяли интенсивность ПОЛ в эритроцитах, гомогенате миокардиальной ткани, а также активность СОД и каталазы, концентрацию церулоплазмина (ЦП) и суммарных конечных метаболитов оксида азота (NOx) в сыворотке крови. Состояние обмена ХС оценивали по данным ОХС, ЛВП, ЛНП, ТАГ. О повреждении миокарда судили по активности АлАТ, АсАТ, ГГТП. Результаты статистически обрабатывали методом вариационного анализа, с использованием программы статанализа «Statistika». Данные показали, что введение хлорида кобальта индуцирует процесс ПОЛ, повышается концентрация МДА в эритроцитах, происходит снижение в них активности СОД, а каталазы и концентрация ЦП компенсаторно возрастают. Развивается дефицит NO - основного вазодилататора. Токсическая ситуация сопровождается достоверным повышением концентрации оХС, ХС ЛНП и снижением ХС ЛВП в сыворотке крови. Развитие и прогрессирование дисфункции эндотелия является фактором риска повреждения миокарда. Об этом свидетельствовало повышение содержания МДА в гомогенате ткани, снижение активности Na,K-АТФ-азы, повышение трансаминаз, ГГТП. Коэффициент де Ритиса увеличивался, что свидетельствовало о повреждении кардиомиоцита. Таким образом, при систематической экспозиции хлоридом кобальта развивается дисфункция эндотелия и кардиомиопатия, характеризующиеся нарушением окислительно-восстановительных процессов, уменьшением содержания NOx, повышением активности трансаминаз и коэффициента де Ритиса.

ДОСТИЖЕНИЯ И РИСКИ БИОТЕХНОЛОГИИ. ВАЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЛИЯНИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ НА ЖИВЫЕ ОРГАНИЗМЫ

И.В. Ермакова
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Биотехнология – это новое направление в науке, которое сулит развитие новых продуктов в области медицины, фармакологии, сельского хозяйства и др. Наиболее перспективными и безопасными являются разработки по применению стволовых клеток для восстановления клеток больного органа, выращивания клеточной ткани и органа для трансплантации или получения продуктов питания («мяса из пробирки»), которые рассматривают как пищу ближайшего будущего. Однако есть и огромные риски по широкому использованию новых искусственно созданных биотехнологических продуктов, что обусловлено, в первую очередь, недостатком физиологических исследований по изучению влияния этих продуктов на живые организмы. Именно подобные исследования помогут определить безопасность конкретного продукта и найти возможные способы его применения. Широкое распространение плохо проверенной биотехнологической продукции привело к достаточно серьёзным негативным последствиям не только для здоровья человека и животных, но и для состояния природной среды, результатом чего явилось резкое сокращение биоразнообразия, деградация почвы и опустынивание, изменение климата, что было показано в ряде научных работ. Одной из причин отсутствия физиологических исследований является слабое их финансирование, поскольку они часто невыгодны производителям. Плохо поддерживаются подобные работы и в научной среде. И если в мире существует более 2-х тысяч таких исследований, то в России их единицы. В связи с этим хотелось бы обратить внимание на эту проблему и подчеркнуть важность и необходимость проведения физиологических исследований по изучению влияния биотехнологической продукции на живые организмы для здоровья человека и безопасности природной среды.

ТЕПЛОВОЙ ГОМЕОСТАЗИС ГОМОЙОТЕРМНЫХ ОРГАНИЗМОВ

Ю.И. Лучаков
Институт физиологии им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

При огромном разнообразии млекопитающих температура их тела в основном поддерживается на уровне 36-38°С, а у птиц на уровне 40-42°С.Мощные системы терморегуляции в виде изменения теплопродукции и теплоотдачи позволяют сохранять тепловой гомеостазис организма при достаточно большом изменении темперы среды. Однако, как хорошо известно, что гомойотермные животные основное время жизни проводят в пределах термонейтральной зоне (ТНЗ). Как показывают наши исследования, при изменении температуры среды в пределах ТНЗ существует особый механизм поддержания температуры тела на постоянном уровне, который отличен от уже известных механизмов химической и физической терморегуляции. Это механизм изменения размеров ядра и оболочки. Нами было показано, что в ядре организме теплоперенос осуществляется в основном конвективным образом, за счет движения крови в организме. В оболочке теплоперенос осуществляется в основном кондуктивно, за счет градиента температуры между различными областями тканей организма. В работе также показано, что деление организма на ядро и оболочку носит функциональный характер. Изменение кровотока на границе ядра и оболочки приводит к изменению самих размеров самих ядра и оболочки. При увеличении температуры среды в пределах термонейтральной зоны увеличиваются размеры ядра, за счет увеличения кровотока на границе ядра и оболочки. При этом часть тепла из ядра передается в оболочку, а температура тканей ядра остается неизменной. При уменьшении температуры среды в пределах термонейтральной зоны происходит сокращение размеров ядра, а оболочка «шуба» увеличивается, что позволяет и в

этом случае температуре тканей ядра остаться неизменной. У крупных животных, которые имеют значительную массу (бык, лошадь), и довольно большая оболочка и поэтому этот механизм изменения размеров ядра и оболочки эффективно работает, что приводит к тому, что эти животные имеют большую величину термонейтральной зоны (15°С и больше). У небольших животных (крыса, мыши и др.) величина оболочки незначительна, соответственно и термонейтральная зона их небольшая и составляет величину меньшую, чем 1°С. Столь незначительная величина термонейтральной зоны у небольших животных (меньше 1 кг) фактически сводит на нет процесс терморегуляции за счет изменения размеров ядра и оболочки.

ВЛИЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ОРИЕНТИРОВОЧНУЮ РЕАКЦИЮ У КАРПОВ (*CYPRINUS CARPIO L.*) В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЬЮ СВИНЦА

О.В. Карпухина, А.Н. Иноземцев
МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

Свинец является высокотоксичным металлом, и его негативное воздействие на организм связано с широким спектром эффектов на рыб. В нашем исследовании при тестировании в «открытом поле» рыбы опытной группы (10 особей) через 1 час после воздействия ацетата свинца (концентрация 0,02 г/л) продемонстрировали серьезные нарушения поведения. Это проявилось в увеличении активности при плавании, у рыб отмечались потеря равновесия, гипервозбудимость, частые прыжки, плавание на поверхности воды и спиральное движение. Карпами опытной группы были предприняты попытки выпрыгнуть из аквариума, либо попытки поразить стены аквариума, прежде чем опуститься на дно. Число пересечений квадрантов «открытого поля» было значительно больше у рыб опытной группы, чем у контрольных особей. Известно, что активация антиоксидантной системы организма (АОС) в результате действия неблагоприятных факторов является неспецифической ответной реакцией организма, и параметры АОС могут служить удобными и адекватными биомаркерами для анализа состояния рыб. В качестве составляющих интегрального биохимического индекса стресса у рыб предложены активность каталазы и содержание МДА [Сидоров, 2003]. Влияние ацетата свинца на антиоксидантую активность головного мозга карпов, а также интенсивность процессов перекисного окисления липидов мы определяли на 30-е сутки после внесения соли тяжелого металла в воду. Общепринятыми методами в тканях (жабры, печень, головной мозг) рыб определяли активность каталазы [Королюк и др, 1988]; содержание малонового альдегида (МДА) [Стальная, Гаришвили 1977]; активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли комбинацией методов [Fried, 1975, Черемисина и др., 1994]. Нами установлено, что уровни MDA были значительно повышены в исследуемых органах рыб опытной группы по сравнению с контрольными рыбами, в частности уровень MDA был заметно увеличен в жабрах ($p<0,001$). Накопление МДА подтвердило усиление процессов ПОЛ. Активность СОД достоверно выше ($p<0,01$) в печени рыб по сравнению с соответствующими значениями печени рыб контрольной группы. Таким образом, нами установлено, что интоксикация ацетатом свинца оказывает существенное воздействие, прежде всего на физиолого-биохимические параметры рыб, что приводит к нарушению метаболизма и ухудшению их жизненных функций.

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА РОЖДАЕМОСТЬ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

М.В. Лопатина, Е.Н. Петрицкая, А.Л. Ивлиева
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского Москва, Россия

Существует много свидетельств токсичности наночастиц металлов (НЧ) для биологических тканей, и также установлено, что НЧ способны преодолевать биологические барьеры. В связи с этим остро стоит вопрос о влиянии НЧ, и степени потенциальной опасности, на репродуктивную функцию у женщин и на здоровье детей, контактировавших с НЧ в период внутриутробного развития и/или в период грудного вскармливания. В данном исследовании проведена оценка репродуктивной функции у самок лабораторных мышей, во время беременности принимавших раствор НЧ, и выживаемости их потомства. В эксперименте участвовали мыши линии SHK в возрасте двух месяцев; кормили их комбикормом. Были составлены две группы мышей, по 25 самок и 5 самцов в каждой, по одному самцу на пять самок. В экспериментальной группе самки пили раствор НЧ серебра концентрацией 25,0 мкг/мл, в то время как в контрольной группе самки пили чистую воду. Самки экспериментальной группы продолжали пить раствор НЧ серебра еще 1 месяц после родов, до окончания лактации: таким образом, детеныши в данной группе постнатально получали НЧ с молоком матери. По окончании лактации потомство отсаживали от матерей, и в течение следующего месяца все детеныши пили чистую воду. Через месяц после ссаживания родителей в экспериментальной группе родилось 117 мышат, а в контрольной группе – 62. Дожили до двухмесячного возраста 113 мышей (97%) в экспериментальной группе и все мыши в контрольной группе. Выраженных отклонений во внешнем виде или поведении не наблюдалось ни у матерей, ни у потомства. Таким образом, в рождаемость в экспериментальной группе значительно превышала таковую в контрольной группе, в то время как выживаемость потомства была примерно равной в обеих группах. С учетом того, что две группы различались только наличием или отсутствием контакта с НЧ, можно сделать предположение о влиянии НЧ, попавших в организм матери, на рождаемость, хотя факт наличия подобного влияния и его механизм требуют дальнейших статистических подтверждений и исследований. Практически равная выживаемость контактировавшего и не контактировавшего с НЧ потомства предположительно могла быть обусловлена относительно малым количеством НЧ, поступавших через плацентарный барьер и с молоком в организм детеныша – долей от попадавших в организм матери.

ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРОЛАКТИНА В МОЗГЕ САМОК И САМЦОВ ТРЁХИГЛОЙ КОЛЮШКИ *GASTEROSTEUS ACULEATUS* ПРИ 24-ЧАСОВОЙ ПРЕСНОВОДНОЙ АДАПТАЦИИ

Н.С. Павлова[1], Т.В. Неретина[2], О.В. Смирнова[1]
[1]МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, [2]Беломорская биологическая станция им. Н.А. Перцова, Белое море, Россия

У трёхиглой колюшки *G. aculeatus* присутствуют отцовское поведение и пластичность осморегуляторной функции. Изучение оси пролактина, гипофизарного гормона, который у рыб регулирует обе эти функции, актуально для понимания эволюции его функций. Родительское поведение колюшек выражено только у самцов, поэтому у нас возникло предположение о половых различиях пролактиновой оси колюшек. У других видов рыб изменение экспрессии генов пролактина (Prl1 и Prl2) наблюдается в первые сутки пресноводной адаптации. Однако динамика этого процесса у каждого вида индивидуальна. Цель данной работы – сравнить изменения экспрессии Prl1 и Prl2 в мозге самок и самцов колюшек при 24-часовой пресноводной адаптации. В данной работе рыб, пойманных в Ругозёрской губе Белого моря, делили по полу и адаптировали к пресной воде. По прошествии 1, 3, 6, 12, 18 и 24 часов адаптации у рыб выделяли мозги с гипофизом, выделяли РНК и измеряли уровни мРНК Prl1 и Prl2 методом qRT-PCR. В каждой из 12 групп было по 6 животных. В качестве статистического критерия использовали two-way ANOVA с поправкой Tukey. Показано, что у самок колюшек экспрессия Prl1 выше при 24-часовой адаптации в сравнении с 1-, 3- и 6-часовой ($p=0,0017$; $p=0,0241$; $p=0,0049$). Изменения экспрессии гена Prl2 в мозге самок и Prl1 в мозге самцов обнаружено не было. Однако в сравнении с 1-, 3- и 6- часовой адаптацией экспрессия Prl2 выше при 12-часовой ($p=0,0054$; $p=0,0087$; $p=0,0107$) и 18-часовой пресноводной адаптации ($p=0,0088$; $p=0,0145$; $p=0,018$). У самок экспрессия гена Prl1 выше, чем у самцов, после 24 часов пресноводной адаптации ($p=0,0017$). У самцов в сравнении с самками выше экспрессия гена Prl2 по прошествии 12 и 18 часов пресноводной адаптации ($p=0,0369$; $p=0,0066$). В данной работе впервые изучена динамика экспрессии Prl1 и Prl2 при суточной пресноводной адаптации *G. aculeatus*, и показано зависящее от пола повышение экспрессии генов пролактина в мозге. Результаты свидетельствуют в пользу того, что осморегуляторную функцию пролактина у самок колюшек выполняет пролактин-1, а у самцов – пролактин-2. Данное исследование детализирует динамику изменения пролактиновой оси *G. aculeatus* при пресноводной адаптации и может стать основой для дальнейшего уточнения механизмов пролактиновой регуляции у данного вида.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА НА ДЛИТЕЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ УГОЛЬНО-ПОРОДНОЙ ПЫЛИ НА ОРГАНИЗМ

А.Г. Жукова[1,2], А.С. Казицкая[1], Л.Г. Горохова[1,2], М.С. Бугаева[1], Т.К. Ядыкина[1], Н.Н. Михайлова[1,2]
[1]НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний; [2]Новокузнецкий институт (филиал) Кемеровского государственного университета, Новокузнецк, Россия

Длительное воздействие угольно-породной пыли (УПП) на организм приводит к развитию пылевой патологии лёгких, сопутствующим фактором патогенеза которой является гипоксия. Важную роль в развитии компенсаторного ответа на гипоксический стресс играет специфический транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией – HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor). Этот транскрипционный фактор активирует экспрессию генов, продукты которых участвуют в регуляции энергетического обмена, баланса про- и антиоксидантов, пролиферации и апоптоза клеток. В настоящем исследовании показано, что на ранних сроках (1–3 недели) пылевого воздействия на организм повышается уровень HIF-1 в лёгких, сердце и печени. Активация HIF-1 сопровождается индукцией синтеза защитных белков семейства HSP – конститутивных (HSC73 и HOx-2) и индуцибельных (HSP72 и HOx-1), а также увеличением активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы и каталазы. Высокий уровень этих защитных белков в лёгких сохраняет устойчивость мембранных структур к индукции свободнорадикального окисления на физиологическом уровне, а в сердце и печени – повышает её. Кроме того, повышение уровня HIF-1 и индуцируемых им белков семейства HSP сопровождается приспособительной перестройкой метаболизма в лёгких, сердце и печени, в результате чего на физиологическом уровне поддерживаются морфоструктура и функции клеток этих органов. Увеличение сроков вдыхания УПП больше 6 недель приводило к снижению уровня HIF-1, HSC73, HSP72, HOx-2 и HOx-1, антиоксидантной защиты и к активации свободнорадикальных процессов. В результате на поздних сроках пылевого воздействия (6–12 недель) выявлены признаки патологической перестройки метаболических процессов и выраженные органоспецифические деструктивные изменения. *Работа поддержана грантом Фонда «Поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук» (договор №3-2018).*

ИНДУЦИРОВАННЫЕ МИКРОВЕЗИКУЛЫ ПРОЯВЛЯЮТ ИММУНОФЕНОТИП И АНГИОГЕННУЮ АКТИВНОСТЬ РОДИТЕЛЬСКИХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

М.О. Гомзикова, С.К. Клетухина, С.В. Курбангалеева, О.А. Неустроев, А.А. Ризванов
Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

В связи с высоким риском возникновения нежелательных эффектов в применении стволовых клеток (СК), была разработана концепция бесклеточной терапии, в которой вместо СК используются внеклеточные везикулы (ВВ), полученные из СК. ВВ содержат биологически активные молекулы родительских клеток и опосредуют межклеточную связь, а также могут быть использованы в качестве средства доставки, поскольку сохраняют поверхностные белки родительских клеток, а наличие цитоплазматической мембраны у ВВ защищает содержимое от деградации. Предполагается, что мембранные везикулы, индуцированные цитохалазином B (МВ-ЦВ), будут использоваться в качестве носителя для доставки терапевтических средств. Однако ангиогенная активность и терапевтический потенциал МВ-ЦВ, полученных из мезенхимальных СК (МСК), остаются неизвестными. МВ-ЦВ получали из МСК человека согласно ранее описанному протоколу. Морфологию МВ-ЦВ МСК анализировали с помощью сканирующей электронной микроскопии. Протеомный анализ, мультиплексный анализ и иммуноокрашивание использовали для характеристики молекулярного состава МВ-ЦВ МСК. Перенос поверхностных белков от клетки-

донора к клетке-реципиенту посредством МВ-ЦВ МСК, был продемонстрирован с использованием иммуноокрашивания и конфокальной микроскопии. Ангиогенный потенциал МВ-ЦВ МСК оценивали с использованием подкожной имплантации МВ-ЦВ МСК *in vivo* в смеси с матриксом Matrigel. МВ-ЦВ МСК человека сохраняют содержимое родительских МСК, такие как факторы роста, цитокины, хемокины. Мы обнаружили, что МВ-ЦВ МСК имеют сходный иммунофенотип с родительскими МСК и экспрессируют те же поверхностные рецепторы (CD90+, CD29+, CD44+, CD73+). Кроме того, МВ-ЦВ МСК способны переносить мембранные рецепторы на поверхность клеток-мишеней *in vitro*. Наконец, МВ-ЦВ МСК индуцируют ангиогенез *in vivo* после подкожной инъекции взрослым крысам.

МВ-ЦВ МСК человека имеют сходные с родительскими МСК содержимое, иммунофенотип и ангиогенную активность. МВ-ЦВ МСК способны переносить мембранные рецепторы на поверхность клеток-мишеней. В этой связи мы считаем, что человеческие МВ-ЦВ МСК могут быть использованы в качестве бесклеточной терапии дегенеративных заболеваний.

ТЕХНОЛОГИИ BIG DATA В МЕТОДОЛОГИИ ИССЛЕДОВАНИЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ПРОФИЛЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.М. Бала, Ю.В. Чурсинова
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Признание многофакторности многих хронических заболеваний, стимулировало интерес к применению системно-биологических подходов в биомедицинских исследованиях. Благодаря идее совместного использования информации и знаний разработано более 18 млн открытых баз данных, а их разработчики стремятся к созданию пространств с высококачественной открытой информацией. Одной из основных задач является не только проверка и контроль качества загружаемой и распространяемой информации, но и соблюдение всех этических и законодательных норм при формировании соответствующих баз данных. Как правило имеющиеся ресурсы посвящены обновлению данных о номенклатуре аллергенов, их распределению по молекулярному весу, структуре, распространенности и сезонности, присутствию в продуктах питания, биотехнологическому и природному происхождению, ранжированию эпитопов по аллергенности и генотипированию. При этом проводимые клинические и инициативные исследования решают достаточно узконаправленные задачи, а нишевые базы данных с информацией о результатах масштабных медицинских исследований практически отсутствуют. Для решения этой задачи требуется консолидация усилий ученых и врачей различных специальностей с использованием современных возможностей биоинформатики и системной биологии. Результаты данной работы могут оказать существенную поддержку в повседневной врачебной практике, хотя клинические проблемы при дифференциальной диагностике, ложноположительных и ложноотрицательных результатах исследований, генетические особенности пациентов и многих других индивидуальных особенностях потребуют значительного количества дополнительных исследований. Указанные подходы могут стать важным инструментом при разработке новых лекарственных средств, поиске ключевых биомаркеров, разработке алгоритмов диагностики и лечения аллергических заболеваний, а междисциплинарные усилия по объединению баз данных, их дополнение и расширение за счет проводимых эпидемиологических исследований станут отправной точкой в понимании механизмов развития аллергии сравнительно отличающихся популяций.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ МОНИТОРИНГ FENO КАК ПРЕДИКТОР КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, И.В. Нефедов
Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ, Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоград, Россия

Мониторинг уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) может быть полезным инструментом для диагностики/контроля лечения бронхиальной астмы. Однако, алгоритмы использования данного биомаркера для оптимального достижения контроля бронхиальной астмы в настоящее время не разработаны. **Цель: о**ценить возможность персонализированного мониторинга FeNO для прогнозирования уровня контроля астмы. В исследование было включено 111 детей (от 12 до 17 лет) с неконтролируемой бронхиальной астмой, которые получали базисную терапию, соответствующую 2 ступени GINA в течение 3-х месяцев, с исходным уровнем FeNO≥36 ppb. Все пациенты были переведены на ступень 3 GINA и наблюдались в течение последующих 3-х месяцев с ежемесячными оценками уровня FeNO (NOBreath, Великобритания) и уровня контроля астмы (ACQ-тест). Общая группа (n=111) была разделена на две подгруппы (согласно исходному уровню FeNO): подгруппа 1 (36ppb≤FeNO<50 ppb, n=50) и подгруппа 2 (FeNO≥50 ppb, n=61). С помощью ROC-анализа в общей группе и подгруппах определяли предиктивный уровень FeNO для различной степени контроля бронхиальной астмы (неконтролируемый / частично контролируемый / контролируемый) и возможного развития обострений. Определение FeNO через 1 месяц пересмотренной базисной терапии БА не позволило прогнозировать достижение контроля к 3 месяцу наблюдения как в общей группе пациентов, так и в обеих подгруппах. Однако, прогностические способности FeNO определились через 2 месяца во всех группах наблюдения. В общей группе (n = 111) 2-месячный FeNO≤28 ppb (ROC AUC = 0,7, p<0,0001) был предиктором контроля астмы через 3 месяца лечения. Двухмесячный FeNO>28 ppb (ROC AUC = 0,73, p<0,01) был предиктором частичного контроля астмы через 3 месяца лечения в подгруппе 1 (n = 50). Наконец, 2-х месячный FeNO≤25 ppb (ROC AUC=0,7, p=0,0003) и 2-х месячный FeNO>38 ppb (ROC AUC=0,67, p=0,02) прогнозировал контроль астмы и частичный контроль астмы через 3 месяца терапии соответственно. Через 2 месяца значение FeNO>24 ppb в общей группе пациентов (AUC=0,72, p=0,048) и FeNO>25 ppb во 2-й подгруппе пациентов (AUC=0,757, p=0,03) было предиктором развития обострения БА в последующие 4 недели. Для подгруппы 1 статистически значимые зависимости установлены не были. Контроль FeNO через 2 месяца терапии позволяет решить вопрос о раннем изменении объема терапии астмы с целью достижения контролируемого течения и тем самым улучшить результаты лечения. Необходимы дальнейшие исследования для определения терапевтической тактики в зависимости от уровня FeNO и фенотипа бронхиальной астмы.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абасова Т.В. 163
Абдрешов С.Н. 61, 82
Абдуллина А.А. 136
Абдусатторова М.А. 60
Абрамочкин Д.В. 91
Авдонин П.В. 84, 108, 124
Авдонин П.П. 108, 124
Аветисова К.Г. 174
Агаркова Е.В. 44
Агумава А.А. 185
Айрапетов М.И. 184
Айриянц К.А. 125
Айсаева Ш.Ю. 156
Айткен Д. 138
Акимов А.Г. 43
Акимов В.Э. 35
Аксёнова А.В. 46
Александров В.Г. 175
Александрова А.Ю. 65
Александрова О.И. 71
Алексеева А.С. 172
Алексеева О.В. 161
Алексеева О.С. 149
Алембеков И.Р. 139
Алесенко А.В. 36
Алиева А.Х. 33
Алисейчик А.П. 95
Анастасова Е.Я. 75
Андреева А.Ю. 150
Андреева Е.Р. 73
Андреева И.Г. 97
Андреев-Андриевский А.А. 101
Аниол В.А. 49, 50
Антонов А.Я. 163, 164
Антонов С.М. 111, 117, 129
Антропова И.П. 76
Ануфриенко Л.О. 163
Анфиногенова О.И. 156
Арабзода С.Н. 47
Арабова З.У. 160
Арбатский М.С. 106
Арзамасцев Г.А. 129
Артеменко Е.О. 79
Артемьев М.В. 139, 142
Арутюнов С.Д. 52
Арутюнян А.В. 58, 135
Аряева Д.А. 177
Асанова Н.В. 181
Астахова Е.А. 76
Астахова Л.А. 107
Атанов М.С. 97
Атауллаханов Ф.И. 75, 110
Атласова М.Х. 153
Афанасьев С.В. 185
Ахеджак-Нагузе С.К. 154
Ахмедова Б.Ю. 165
Ахметов А.М. 167, 170, 171
Бабаев Э.А. 52
Бабкина И.И. 53
Баглай А.И. 80, 106
Бадаква А.М. 96
Баев О.А. 164
Бажанова Е.Д. 61
Базиян Б.Х. 45, 123
Байдакова Г.В. 33
Бала А.М. 192
Балабан П.М. 130
Балакина Т.А. 90
Балацкая М.Н. 74, 80, 106
Балацкий А.В. 74, 80,106
Балботкина Е.В. 87, 90
Балезина О.П. 127
Балиоз Н.В. 142
Балмасова И.П. 52, 53
Баль Н.В. 52, 130, 132
Баннова А.В. 125
Баранова К.А. 150
Баранова Т.И. 154, 168
Барбараш О.Л. 182
Барлев Н.А. 63
Бартош О.П. 145
Бартош Т.П. 145
Барыкин Е.П. 36
Бахтеева В.Т. 86
Бахшиева З.Т. 136
Бачурин С.О. 38
Безпрозванный И.Б. 129, 134
Безушко А.В. 71
Беккер А.А. 174
Белан Д.В. 34
Белецкий А.П. 130
Белиал Е.С. 133
Белинская Д.А. 129
Белицкий Г.А. 67
Белишева Н.К. 144, 146
Белоглазова И.Б. 70, 72
Белослудцев К.Н. 149
Белослудцева Н.В. 147, 149
Белоусова И.И. 57
Беляева А.Г. 100
Беляева С.Н. 120
Беляева Т.Н. 139
Бережная Е.В. 127
Березовская А.С. 99
Березовская Е.С. 163
Бирулина Ю.Г. 82, 120
Бирюкова Е.В. 94, 95
Бирюкова А.С. 138
Бирюкова Е.А. 160
Блажко А.А. 161
Блинова М.И. 72
Бобкова Н.В. 37
Бобров П.Д. 94
Боброва Ю.В. 143
Бобылёва П.И. 73
Бовин Н.В. 141
Богачук А.П. 34
Боголепова А.Е. 89
Бойко Е.Р. 145
Бойков С.И. 129
Бойцов В.М. 33
Болдырева М.А. 70, 72
Большаков А.П. 50, 51
Бондарчук Ю.А. 78
Бондарь И.В. 41
Борзикова М.А. 174
Борисенко Н.С. 151
Бочаров А.В. 38
Бочаров Е.В. 35
Бочарова О.А. 35
Бояринов Г.А. 80
Браже А.Р. 118
Брисберг Т.Л. 180
Бровко Ф.А. 142
Брындина И.Г. 101
Бубеев Ю.А. 104
Бугаева М.С. 191
Бугаева П.Е. 67
Будник А.Ф. 177
Будунова И.В. 68
Буканова Ю.В. 132
Булаева С.В. 108
Булдакова П.И. 46
Булекбаева Л.Э. 82
Буравкова Л.Б. 69, 73
Буркова С.А. 181
Бурова А.В. 65
Бусыгина И.И. 176
Бутолин Е.Г. 160
Бухараева Э.А. 100, 115, 117, 120
Бухарин О.В. 22
Бушкова Ю.В. 95
Быков И.А. 153
Быстрова И.А. 186
Быстрова М.Ф. 109
Бычков Е.Р. 184
Вайдо А.И. 42
Вайншенкер Ю.И. 40
Валинуров Р.Р. 167, 170
Валинуров Р.Р. 170
Ванчакова Н.П. 129
Варламова Т.В. 79
Васечкина Е.С. 121
Василев Ч.Л. 57
Васильев Д.С. 135
Васильева В.Ю. 112, 113
Васильева Е.В. 136
Васильева Е.В. 34
Васильева И.О. 112, 113
Васильева Л.А. 40
Васильева Н.Н. 154
Васкан И.С. 141
Вдовин В.М. 76, 78
Вейко В.П. 174
Вейко Н.Н. 174
Велиева Г.Дж. 136
Вервейко Д.В. 118
Верисокин А.Ю. 118
Верлов Н.А. 89
Веселкин Н.П. 115, 130
Вётош А.Н. 149
Ветровой О.В. 148, 149, 157
Вилкова И.Г. 172, 173
Вильчинская Н.А. 100, 105
Вильянов В.Б. 35
Виноградов В.В. 76
Виноградова О.Л. 102
Винс М.В. 55
Вититнова М.Б. 92
Вишнякова П.А. 177
Власик Т.Н. 83
Власова О.А. 67
Власова О.Л. 129
Волобуева М.Н. 51, 133
Волокитина Е.А. 77
Волынский П.Е. 140
Волынщиков Н. 174
Вольф Н.В. 43,169
Воронина Н.А. 35
Воронина О.А. 141
Воронцова Т.С. 160
Воротеляк Е.А. 69
Воротников А.В. 83, 109
Вострикова Л.В. 103, 105
Врабие В.Г. 152, 161, 162
Вуду В.Г. 152, 162
Вуду С.Г. 162
Габибов А.Г. 52
Габова А.В. 33
Гаврилина А.М. 140
Гаврилов С.Н. 57, 61
Гаврилов С.Н. 61
Гаврилова А.В. 134
Гайнутдинов А.Р. 136
Галзитская О.В. 36
Галков М.Д. 133
Гамбарян С. 79
Гамбарян С.П. 69, 74
Ганизода М.Х. 59
Гаранина Е.Е. 123
Гармаш О.Ю. 93
Гарсон Дасгупта А.К. 79
Гасанова Г.А. 136
Гатина Д.З. 123
Гвоздева А.П. 97
Георгиу З.Б. 152, 162
Герасимов Е.И. 129
Германова Э.Л. 147
Гиниатуллин Р.А. 115
Глазова М.В. 50, 99
Глижин А.Г. 152, 161, 162
Глушанкова Н.А. 64
Глушков В.С. 124

Глушкова Е.Г. 124
Глякина А.В. 36
Гоженко А.И. 88
Гоженко А.И. 88, 162
Голованов Е.А. 82
Голованова Л.Е. 97
Голяко И.А. 54
Гомзикова М.О. 191
Гончаров Н.В. 109, 124
Гончарова Н.Д. 57
Горбачева А.М. 76
Горбачева А.Ю. 61
Горбачёва Е.Л. 129
Горбачева Л.Р. 53, 76, 134
Горбачева Л.Р. 76
Горбунова А.С 65
Горина Я.В. 116
Городный В.А. 47
Горохова Л.Г. 191
Горст В.Р. 94, 153
Горст Н.А. 153
Градинарь М.М. 138
Грибков Д.А. 95
Григорьев А.И. 94
Григорьев А.С. 47
Григорьев П.Н. 117
Грифлюк А.В. 130
Гришин С.Ю. 36
Громов К.Н. 46
Губарева Л.И. 44, 156
Гудашева Т.А. 61, 137, 185
Гудкова М.В. 67
Гужова И.В. 34
Гузенко В.В. 125, 127
Гуляев М.В. 133
Гуляева Н.В. 49, 50,51
Гумеров Р.А. 167, 171
Гунделах Ф.В. 99
Гурман Ю.В. 172
Гурова К. 67
Гусакова С.В. 82, 121
Гусев О.А. 102
Гутнер У.А. 36
Давлатова З.К. 48
Дадаян А.К. 34
Дакс А.А. 63
Дамянович Е.В. 45, 123
Данько Д.Ю. 101
Дашинимаев Э.Б. 69
Девятайкина А.С. 174
Дегтярев В.П. 152
Дёмина А.В. 132
Демченко Г.А. 61, 82
Демченко И.Т. 119
Демьяненко С.В. 126
Демянко И.В. 185
Денисенко Ю.П. 167, 170, 171
Денисов П.А. 118
Дергилёв К.В. 72
Дергунова Л.В. 35
Дерюгина А.В. 81
Джавахян М.А. 160
Джалагония И.З. 95
Джелдубаева Э.Р. 160
Джунусова Г.С. 143
Дзреян В.А. 125, 126, 127
Дзугкоев С.Г. 85, 86, 93, 189
Дзугкоева Ф.С. 93
Диеспиров Г.П. 131
Дмитриева В.Г. 35
Добрякова Ю.В. 50, 51
Довидченко Н.В. 36
Долгих О.А. 174
Доронина К.С. 33
Доронина О.Б. 33
Дорофеева Н.А. 50
Дроздов А.С. 75
Дружкова И.Н. 64
Дубинин М.В. 149
Дубовик А.Ю. 139
Дуданов И.П. 75
Дуденкова В.В. 64, 69
Дунаевская Э.Б. 180
Дыгало Н.Н. 125
Дьякова Е.Ю. 143
Дьячкова М.С. 80
Евстифеева Е.А. 156, 157
Евстифеева Е.А. 157
Егоров А.Ю. 185
Егоров В.Н. 183
Егорова М.А. 43, 44
Егорова П.А. 134
Ежов А.А. 166
Екимова И.В. 34
Елагин В.В. 64
Емануйлов А.И. 178
Емельянов А.К. 33
Еремина Л.С. 67
Еркудов В.О. 46, 165
Ермаков В.В. 186
Ермакова И.В. 189
Ерофеев А.И. 129
Ершова Е.С. 174
Есаков С.А. 133
Есенина А.С. 58, 138
Ефетов К.А. 119
Ефратова Е.П. 53
Ефремов Е.Е. 83
Ефремов Р.Г. 140
Жванский Д.С. 96
Жданова Д.Ю. 37
Желтякова М.А. 40
Животовский Б.Д. 63
Жидкова Е.М. 68
Жиляков Н.В. 115
Житняк И.Ю. 64
Жмуйдина Д.Р. 129
Жолудева А.О. 65
Жоров Б.С. 110, 114, 121
Жукова А.Г. 191
Журавин И.А. 31
Журавин И.А. 31, 147
Журавлева М.Н. 123
Журавлева О.А. 102, 103, 104, 105
Заболотская И.В. 103, 105
Завадская Т.С. 144
Заварина Л.Б. 154
Заварина Л.Б. 168
Завестовская И.Н. 139
Загайнова Е.В. 64, 69
Загайнова Е.В. 69
Зайцев А.В. 120, 130, 132
Зайцев С.Ю. 142
Зайцева А.К. 121
Зайцева О.О. 84
Зайченко М.И. 50, 51
Зайченко М.И. 51
Залозняя И.В. 58, 135
Залыгин А.В. 141
Зарайская И.Ю. 38
Захарова А.Н. 143
Захарова Е.Ю. 33
Захарова М.Ф. 170
Зеленский К.А. 165
Землянухина Т.А. 154, 168
Зефиров А.Л. 38, 117, 118
Змейкина Э.А. 94
Зобова Л.Н. 96
Золотарев Ю.А. 34, 45
Зубарева О.Е. 120, 130, 132
Зубкова Е.С. 70, 72
Зухурова П.М. 158
Ибатуллин Ф.М. 33
Ибраимов С.Б. 143
Иванов В.Г. 160
Иванов Н.А. 101
Иванова В.О. 51
Иванова Г.Е. 98
Иванова Л.Н. 85
Иванова Ю.А. 124
Ивашин Д.С. 109
Иващенко Е.А. 99
Ивлева И.С. 134
Ивлева И.С. 166
Ивлева И.С. 42
Ивлева И.С. 42, 125, 134, 166
Ивлиева А.Л. 190
Игнатова А.А. 79
Игнатова Н.И. 64
Игнатова Ю.П. 46
Илатовская Д.В. 112
Иллариошкин С.Н. 33
Ильин В.К. 103
Ильницкая А.С. 65
Илюкина Н.А. 57
Имянитов Е.Н. 186
Иноземцев А.Н. 190
Иргашева Д.З. 74
Исаева Е.Р. 183
Исайкина Т.Ю. 67
Исакова Л.С. 160
Исмайлов Т.М. 136
Истамова З.Х. 48
Истомина М.В. 107
Ищенко А.М. 132
Ищенко О.В. 55, 58
Каган В.А. 179, 181
Кадочников В.В. 88
Казаков А.Ю. 171
Казакова Н.А. 120
Казакова О.А. 83
Казанцев В.Б. 96
Казицкая А.С. 191
Каламкаров Г.Р. 101, 106
Калашникова А.П. 57
Калеменев С.В. 132
Калинина Н.И. 74, 106, 130
Калинникова Ю.Г. 143
Каменцева Р.С. 107
Капилевич Л.В. 143
Карабанов А.В. 33
Каравашкина Т.А. 89, 90
Карагяур М.Н. 65
Карпенко М.Н. 42, 125, 134, 167
Карпинская В.Ю. 165
Карпова А.О. 57
Карпухина О.В. 190
Кастальский И.А. 96
Керкешко Г.О. 58
Ким К.Х. 130
Киреев М.В. 39, 40, 42
Кириченко Е.Е. 138
Кирова Ю.И. 146, 147
Кироненко Т.А. 143
Кирсанов К.И. 67, 68
Киселева Е.В. 133
Кислицына О.С. 172
Кислякова Е.А. 172
Кичигина В.Ф. 127
Клетухина С.К. 191
Климанова Е.А. 107
Клименко П.А. 174
Климова Д.А. 67
Климович П.С. 65, 71, 73
Клишова Е.А. 97
Князев Г.Г. 38
Князева И.С. 40
Ковалёв Г.И. 34, 137
Ковалев Л.И. 67
Ковалёва А.А. 81, 103, 104
Ковалева М.А. 67
Ковалева Т.В. 90
Коваленко А.А. 120
Кожаниязова У.Н. 61
Козин С.А. 36
Козлов М.К. 148
Козловская И.Б. 94, 98
Колбаев С.Н. 132
Колесников С.С. 110
Колесникова Н.В. 56
Колик Л.Г. 92, 185
Коломейчук С.Н. 146
Колос Е.А. 123
Колосов П.М. 131
Колотева М.И. 103, 105
Колыванова С.С. 158
Колясникова К.Н. 137
Комкова О.П. 157
Комлева Ю.К. 116
Комышева Н.П. 125
Кондрахин Е.А. 136
Кондур А.А. 95

Кононова Т.Е. 54
Константинопольский М.А. 185
Коныжева Ю.Г. 156
Копаева М.Ю. 38
Копытова А.Э. 33
Коркотян Э. 114
Корнилова Е.С. 107, 139
Коротков А.Д. 39, 40, 42
Коротков А.Д. 42
Корчагина Е.Ю. 141
Коряк Ю.А. 98
Кост Н.В. 34
Костарева А.А. 121
Кострова Г.Н. 61
Костюк С.В. 174
Котова П.Д. 109
Котомин И.А. 40
Кочкина Е.Н. 109
Кошеверова В.В. 107
Кошкарова Н.И. 159
Красильников М.А. 64, 67
Красюкова В.О. 78
Кремнева Е.И. 94
Кривой И.И. 85
Кривоногова К.Д. 182
Кривощеков С.Г. 142
Криницина И.Н. 78, 80
Кротенко Н.М. 79
Крыжановский С.А 92
Кувшинов Д.Ю. 157
Кузичкин Д.С. 102, 103, 105
Кузнецова А.А. 87
Кузнецова И.М. 140
Кузьмин В.С. 92
Куимова М. 70
Куликов А.А. 129
Куликов А.А. 50
Кульмаметьева А.Р. 131
Курбангалеева С.В. 191
Курбанов Ф.Ф. 49
Курбанова А.А. 49
Куст Н.Н. 121
Кутина А.В. 86, 90
Кутина Е.Ю. 169
Кухарева Т.А. 150
Кучеренко Е.Е. 119
Кучеряну В.Г. 35
Кучменко Т.А. 188
Лаврентьева В.В. 132
Лавриченко С.П. 98
Лаврова Е.А. 86
Лагерева Е.А. 101
Лагутина С.Н. 57, 61
Ладыш И.А. 49, 165
Лазарева Н.А. 49
Лалетина Л.А. 68
Ламан А.Г. 142
Ланда С.Б. 89
Ланкин В.З. 83
Лапшин Р.Д. 57
Латанов А.В. 32, 40
Лебедев А.А. 184
Лебедев А.В. 61
Лебедева Е.С. 61
Лебедева-Георгиевская К.Б. 100
Левин Е.А. 39
Левина А.С. 41
Левкова Е.А. 58
Леонтьева Е.А. 139
Лесовая Е.А. 67, 68
Ли Санг Унг 166
Лизогуб О.П. 67
Лиманкин О.В. 183
Лимборская С.А. 35
Липатникова М.А 98
Липкин В.М. 34
Лисицкая К.В. 67
Лисова Н.А. 159
Литвинов И.К. 139
Литовка Н.И. 64
Лобов С.А. 96
Логинов В.И. 102, 103, 105
Ломакин Я.А. 52
Ломтатидзе О.В. 172
Лопатина М.В. 190
Лопатина О.Л. 116
Лопина О.Д. 107
Лосев А.С. 163
Лосенков И.С. 79
Лошкарев А.М. 155
Лукина М.М. 64
Лукьянова Л.Д. 146, 147
Лучаков Ю.И. 189
Лылова Е.С. 68
Лычева Н.А. 76, 78
Любашина О.А. 176
Люблинская О.Г. 112
Людинина А.Ю. 151
Ляксо Е.Е. 47
Ляховецкий В.А. 165
Магазаник Л.Г. 117
Магницкая О.В. 192
Майстренко В.А. 42, 125, 166
Макаренко А.Н. 149
Макаров А.А. 37
Макаров А.В. 158
Макарова И.И. 46
Максимов А.Л. 151
Максимов В.И. 186
Максимова В.П. 67
Максимовская Е.С. 124
Макусь Ю.В. 67
Макушкина Д.А. 76
Малева О.В. 182
Малиева Е.И. 172
Малиновская Н.А. 116
Малиновская Н.А. 72
Малова Е.С. 53
Малышева Ю.В. 108
Малявская С.И. 61
Мамонтов О.В. 154
Манжин П. 75
Манолова А.О. 49, 50, 51
Мансуров О. 152
Маргиева О.И. 85, 189
Марина А.С. 87
Маркевич В.А. 50, 51
Маркин А.А. 102, 103, 104, 105
Марков А.Г. 85
Марков Д.Д. 34
Мартынов А.В. 174
Мартынова А.А. 144, 145
Мартьянов А.А. 79
Маршак А.З. 134
Масленникова Ю.Л. 166
Маслов В.Г. 139
Маслюков П.М. 177, 178
Масчан А.А. 79
Матвеева Л.В. 174
Матчанов А.Т. 165
Матюшкина А.А. 139
Махонин М.Ю. 163
Машарипов Р.С. 40, 42
Мегалинский А. 75
Мегорский В.В. 144
Медведев С.В 19, 40, 43
Медвинская Н.И. 37
Медникова Ю.С. 148
Мелешина А.В. 69
Меликова Н.Х. 48
Мельникова Т.И. 88
Меньшиков М.Ю. 70
Меренкова В.С. 179, 181
Меркулова Е.А. 43
Миллер Н.В. 96
Милованова К.Г. 143
Милютина Ю.П. 58, 135
Мингазов Э.Р. 32
Миниханова Е.Р. 98
Минлебаев М.Г. 131
Миркосимова М.Н. 48
Миронов В.И. 96
Миронова Г.Д. 147, 150
Миронова Г.Ю. 124
Митрофанова О.В. 100
Митькевич В.А. 36
Михаевич Е.И. 68
Михайлов Е.Н. 121
Михайлов Р.Е. 146
Михайлова Н.А. 71
Михайлова Н.Н. 191
Михайлова С.В. 62, 163, 164
Михель А.В.58, 135
Мичурина С.С. 109
Можаева И.В. 85, 189
Моисеев К.Ю. 63
Моисеева А.А. 186
Моисеева Н.И. 67
Моисеева Т.Г. 79
Моисеева Ю.В. 49
Мокрушина Е.А. 128
Молокотина Ю.Д. 70
Молчанов Д.В. 88
Молянова Г.В. 186
Момот А.П. 78
Морачевская Е.А. 112, 113
Морозов А.А. 33
Морозова О.В. 68
Москаленко С.В. 79
Муравьев А.В. 108
Мурашова Л.А. 157
Муружева З.М. 42, 166
Мусаев Э.Р. 64
Мутиг К.М. 88
Мухамедиева Л.Н. 105
Мухамедьяров М.А. 37, 119
Мухина И.В. 57
Мухитова Ю.В. 183
Мухтаров М.Р. 136
Мхитарян Э.А. 35
Мыльников П.Ю. 58, 138
Мыльченко И.В. 155
Мясоедов Н.Ф. 35
Нагорнова Ж.В. 99
Наливаева Н.Н. 31, 147
Наслузова Е.В. 50
Наточин Ю.В. 3, 84
Наумова А.А. 99
Наурызбай У.Б. 61
Негинская М.А. 127
Негуляев Ю.А. 112, 113
Некрасов П.В. 37
Неретина Т.В. 191
Нестеренко М.В. 38
Нестерова И.В. 52
Неустроев О.А. 191
Нефедов И.В. 192
Нечипуренко Д.Ю. 75, 110
Низовский К.А. 96
Никитин Е.С. 118
Никитина Л.С. 129
Никифоров А.А. 58
Никифорова С.Н. 180
Николаев А.С. 47
Николаев Е.А. 98
Николаев М.А. 33
Николаева Д.А. 107
Николаева Е.И. 180
Николаева С.Д. 86
Никольский В.О. 80
Никул В.В. 127
Никулина Д.М. 52
Ничипорук И.А. 102, 105
Новиков Д.А. 130
Новиков Д.К. 55
Новичкова Г.А. 79
Новосельцева Т.Д. 57
Ноздрачев А.Д. 12, 178
Нольде Д.Е. 140
Носова М.Н. 78
Носовский А.М. 81
Нурмаханова Б.А. 61, 82
Нуруллин Л.Ф. 118
Обухов Ю.В. 33
Обыденный С.И. 79
Овечкин С.В. 101
Огородникова Е.А. 46, 97
Одношивкина Ю.Г. 92
Олейников В.А. 138, 141, 142
Онуфриев М.В. 49
Орехов Д.А. 78

Орлов А.А. 185
Орлов И.А. 95
Орлова А.А. 143
Орлова А.О. 139
Осикбаева С.О. 82
Островерхова Д.С. 88
Островская Р.У. 61
Островский М.А. 16
Павлик Л.Л. 147
Павлова Г.В. 121
Павлова Л.Е. 185
Павлова Н.С. 90
Павлова Н.С. 90, 191
Павлова О.Г. 98
Павловский В.Е. 95
Пази М.Б. 34
Панин В.П. 159
Панина М.И. 159
Панина Ю.А. 72, 116
Пантелеев Д.Ю. 121
Пантелеев М.А. 75, 79
Пантелеев С.С. 176
Панченко А.В. 185
Панченко М.М. 37
Парамонова Д.Б. 170, 171
Парамонова И.И. 100, 105
Парнова Р.Г. 86
Парфенова Е.В. 70, 71, 72, 109
Парфенова И.А. 151
Парфентьева О.И. 169
Пастухов Ю.Ф. 33, 34
Пашинцева Н.В. 67
Перевезенцев А.А. 100
Перфильев А.М. 183
Перцев А.В. 61
Пестерева Н.С. 125
Пестерева Н.С. 42
Петрашова Д.А. 146
Петрицкая Е.Н. 190
Петров А.М. 93
Петрова Е.С. 123
Петрова И.В. 120
Петрушанко И.В. 36
Петухова Е.О. 37
Пименова В.М. 97
Писугина Г.А. 71
Питинова М.А. 125
Плата А. 118
Подвигина Т.Т. 157
Подкуйченко Н.В. 83, 109
Подъячева Е.Ю. 154
Подъячева Е.Ю. 168
Пожиленкова Е.А. 116
Покусаева Д.П. 167
Полевая С.А. 45
Полежаева Т.В. 84
Полетаева И.И. 41
Полеткина А.А. 174
Полищук В.В. 167
Полищук С.В. 167
Полозова А.В. 80
Полтавцева Р.А. 37
Полунин А.И. 93
Полунин И.Н. 93, 153
Полуянова О.А. 163
Поляков Ю.И. 184
Полякова Т.А. 163
Пономарева Т.В. 98
Попов В.С. 74
Попова А.С. 101
Попова М.А. 155, 156
Попова Н.М. 58
Попова Т.С. 173
Попугаева Е.А. 135
Порозов Ю.Б. 88
Порсева В.В. 178
Постникова Т.Ю. 120, 130, 131
Потапов М.Г. 103
Правикова П.Д. 84
Приводнова Е.Ю. 43, 169
Прилепский А.Ю. 75
Присный А.А. 186
Проданец Н.Н. 57
Прокопенко А.В. 87
Прокопьева В.Д. 79
Пронин С.В. 165, 183
Проничев И.В. 128
Прохорова Л.В. 180
Пряничников С.В. 144, 145
Пуговкин А.П. 46, 165
Пурецкий В.К. 174
Пушкарь В.А. 58
Пчелина С.Н. 33
Рабаданова А.И. 45
Раваева М.Ю. 135, 160
Раваева М.Ю. 160
Раводина А.М. 50
Радько С.П. 36
Разумникова О.М. 179, 181, 183
Разумникова О.М. 183
Разумникова О.М. 183
Ракина А.А. 54
Ратнер Е.И. 70, 72
Ратушный А.Ю. 72
Ревищин А.В. 122
Ресевеур Н. 75
Ризванов А.А. 123, 191
Родимова С.В. 69
Родькин С.В. 125
Рожкова А.В. 35
Рожкова Г.И. 155
Розумбетов К.У. 165
Романенко К.А. 101
Россохин А.В. 111, 132
Рощевская И.М. 92
Рощин В.Ю. 96, 98
Рощина М.А. 132
Рубина К.А. 65, 71
Рубцова С.Н. 64
Рудковский М.В. 126
Рукояткина Н.И. 69
Румянцева Э.Р. 168
Рустам-заде А.А. 136
Рустам-заде А.Ш. 136
Рустамова А.Ф. 136
Рыбакова Е.Ю. 108, 124
Рыбакова Е.Ю. 124
Рыбникова Е.А. 148
Рыбьякова Т.В. 168
Рыдченко В.С. 82, 120
Рысенкова К.Д. 65, 71
Рычков Г.Н. 33
Рычкова В.Н. 150
Рябова Е.В. 129
Рябчикова Н.А. 45, 123
Савилов П.Н. 88, 104
Савин С.З. 58
Савинкова А.В. 68
Савостьянов А.Н. 38
Савчук Л.В. 45
Садыкова Г.С. 143
Саенко И.В. 94
Салафутдинов И.И. 123
Салмина А.Б. 72, 116
Самигуллин Д.В. 115
Самойлов М.О. 148
Самохин А.Н. 37
Самсонов М.В. 83
Саранцева С.В. 130
Сариева К.В. 149
Сатаева Н.У. 143
Сатаркулова А.М. 156
Сафандеев В.В. 32
Сафина А. 67
Сафонов В.А. 188
Свешникова А.Н. 79
Седов А.В. 76
Селиванова О.М. 36
Селиверстова К.К. 45
Селивёрстова Н.Н. 170
Селивёрстова Н.Н. 170, 171
Селионов В.А. 96
Селионов В.А. 98
Семенов О.М. 107
Семёнов С.А. 170
Семенова И.В. 55
Семенюк Р.Н. 169
Семина Е.В. 65, 71, 74
Сенкевич А.К. 33
Сепиашвили Р.И. 31, 52, 53, 58
Сергеев И.В. 47
Сергушкина М.И. 84
Серебрякова М.В. 139
Середенин С.Б. 137
Серобян А.О. 167
Сибаров Д.А. 112, 117, 129
Сиваченко И.Б. 176
Сидорова М.В. 98
Сидорова Т.В. 163, 164
Сизова С.В. 142
Сильченко А.В. 94
Симановский Е. 154, 168
Сироткина М.А. 69
Ситдиков В.М. 97
Ситникова А.В. 54
Скворцов В.Н. 187
Скворцов Д.В. 96
Скедина М.А. 81
Скедина М.А. 81, 103
Скребицкий В.Г. 179
Славянская Т.А. 31
Сломинский П.А. 33
Смаглий Л.В. 82
Смирнова О.В. 91, 191
Смирнова С.Л. 92
Смоленкова О.В. 186
Смоленский И.В. 132
Совершаева С.Л. 47
Соколов О.Ю. 34
Соколова Ю.О. 62
Солдатов А.А. 150
Соловьева Д.О. 141
Соловьева З.О. 103
Соловьева Н.В. 35
Соловьевская Н.Л. 144
Солодухин А.В. 181
Солонин Ю.Г. 152
Солопова И.А. 96
Сонькин К.М. 99
Сорокин Д.В. 67
Сосин Д.В. 139
Сосина М.А. 139
Соснина И.С. 165
Спивак Ю.С. 50, 51
Спивак Ю.С. 51
Спиридонова В.А. 53
Спиричев А.А. 177
Станкевич Л.А. 99
Старущенко А.В. 113
Стафеев Ю.С. 109
Степаненко Олеся В. 140
Степаненко Ольга В. 140
Степаничев М.Ю. 49, 50, 51
Степанова В.В. 72
Столярук В.Н. 92
Стратилов В.А. 149
Страхов К.А. 46
Суворина М.Ю. 36
Сударикова А.В. 112, 113
Сударикова А.В. 113
Суздальцева Ю.Г. 113
Сурин А.К. 36
Сурина Н.В. 129
Сурина Н.М. 41
Сучков С.В 137
Сушкова О.С. 33
Съемова С.Г. 164
Сырова И.Д. 181, 182
Сырова И.Д. 182
Сысоева В.Ю. 106
Табаков В.Ю. 174
Тайгибова З.А. 45
Таланов Е.Ю. 149
Тарасова Е.В. 169
Тарасова И.В. 181, 182
Татарникова О.Г. 37
Татарский В.В. 68
Твердохлебов С.И. 54
Тверской А.М. 107
Тельминова Е.В. 172
Теплый Д.Л. 61

Терещенко Л.В. 32, 40
Тернер Э.Дж. 31, 148
Тилли В. 137
Тимина М.Ф. 185
Тихомирова И.А. 108
Тихонов Д.Б. 110, 111
Ткачук В.А. 66, 71, 75, 80, 106, 107
Тоиров М.Р. 44
Токарева М.Г. 159
Толстокоров И.Г. 78
Томиловская Е.С. 94
Трегубенко И.А. 183
Трембач А.Б. 98
Третьяк М.В. 138
Трибрат Н.С. 161
Тропская Н.С. 172, 173
Трубачева О.А. 120
Трубникова О.А. 181, 182
Труфанов С.К. 83, 124
Трухан В.М. 88
Туманова Н.Л. 135
Туроверов К.К. 141
Тыганов С.А. 99
Тюкавин А.И 137
Тюлькова Е.И. 149
Тюрин-Кузьмин П.А. 74, 106
Тютюнник Т.В. 134
Угрюмов М.В. 6, 32, 33
Узденский А.Б. 125, 126, 127
Улитина О.М. 161
Умарханов Р.У. 188
Умрюхин П.Е. 174
Уразова О.И. 54
Урошлев Л.А. 130
Усалка О.Г. 67
Устоев Б.Р. 154
Устоев М.Б. 44, 154
Устюгов А.А. 38
Федаш В.В. 152
Федоренко А.Г. 126
Федоренко Т.В. 55
Федоров Д.А. 67
Федорова Е.Ю. 171, 186
Федорова О.А. 63
Федотова И.Б. 41
Федотчев А.И. 45
Ферко И.А. 72
Филаретова Л.П. 177
Филатова Е.В. 33, 185
Филатова Т.С. 91
Филев А.Д. 174
Филиппова А.Е. 58
Филиппченкова С.И. 156, 157
Фирсов М.Л. 108
Фишер Т.А. 145
Фок Е.М. 86
Фомичёва Ю.В. 121
Фомиченко С.В. 98
Фонин А.В. 140
Фролов А.А. 94, 95
Фролова О.В. 47
Фурдуй В.Ф. 152, 161, 162
Фурдуй Ф.И. 162
Хабибрахманов А.Н. 118
Хазиев Э.Ф. 115
Хазипов Р.Н. 125, 126, 136
Халимова Ф.Т. 49, 59, 158
Ханько А.В. 183
Хапчаев А.Ю. 83
Харченко М.В. 107
Хасанова Р.Р. 54
Хатькова С.Е. 98
Хижникова А.В. 94
Хмиль Н.В. 147
Хоменко М.Н. 29
Хорольская Ю.И. 71
Хохлов П.П. 184
Худяков А.Н. 84
Худякова Н.А. 128, 133
Хузахметова В.Ф. 117, 119
Царев В.Н. 52
Цатурян Л.Д. 163
Ценцевицкий А.Н. 117, 119
Цитрина А.А. 108, 124
Цорин И.Б. 92
Цыганок Т.В. 47
Чен Х. 137
Черепов А.Б. 38
Черетаев И.В. 135
Черненькая Т.В. 172
Черниговская Е.В. 50, 99
Черникова Л.А. 94
Черницкий А.Е. 188
Чернова И.А. 67
Чернова О.В. 103
Черных А.И. 116
Черных И.В. 58, 138
Чернюк Д.П. 134
Чернякова И.В. 185
Чибалин А.В. 143
Чибисов Е.Е. 82
Чигалейчик Л.А. 45, 123
Чижков П.А. 57
Чикина А.С. 65
Чирков А.В. 174
Чирков Р.Н. 156
Чистоходова С.А. 105
Чмыхова Н.М. 114
Чокинэ В.К. 152, 161, 162
Чубинский-Надеждин В.И. 112, 114
Чулкова А.А. 121
Чуриков Н.А. 140
Чурина Е.Г. 54
Чурсинова Ю.В. 192
Чухно П.В. 170
Чуян Е.Н. 135, 160
Шабанов П.Д. 184, 185
Шабунин С.В. 188
Шадрина М.И. 33
Шамадыкова Дж.В. 121
Шаназаров А.С. 156
Шарифулина С.А. 125
Шарло К.А. 100, 105
Шаронов Г.В. 106
Шаронова И.Н. 132
Шатилло Г.Ю. 78
Шатрова А.Н. 107
Шатская В.А. 68
Шахиджанов С.С. 58
Шахматов И.И. 76, 78, 79, 161
Шашин Д.М. 174
Швадченко А.М. 51, 132
Шварц А.П. 120
Шевченко Е.К. 72
Шевченко. В.О. 78
Шемякина Н.В. 99
Шенкман Б.С. 100, 105
Шепелюк Т.О. 110
Шепеляковская А.О. 142
Шестаков О.И. 98
Шестакова М.В. 109
Шестакова Н.Н. 129
Шилина М.А. 112
Шилов С.Н. 159
Шимолина Л.Е. 64
Ширинский В.П. 83, 109
Ширманова М.В. 64
Ширяева Н.В. 41
Шишелова К.О. 72
Шишиморов И.Н 192
Шишкин С.С. 67
Шишкина Г.Т. 125
Школьникова Л.Е. 170, 171
Шливко И.Л. 64
Шмакова А.А. 65
Шмарина Г.В. 174
Шошина И.И. 165, 183
Шпакова В.С. 69
Шпиронок О.Г. 140
Шрам С.И. 34
Штемберг А.С. 100
Шуба А.А. 188
Шубина Л.В. 127
Шубина Т.А. 80
Шувалов О.Ю. 63
Шуйский Л.С. 112
Шукуров Ф.А. 47, 48, 74, 152, 158, 160, 163, 166
Шульгин В.Ф. 136
Шупик М.А. 36
Шутова С.В. 41
Щеголев Ю.Ю. 67
Щекина А.Н. 75
Щербаков А.М. 68
Щербакова А.Э. 155
Щербина А.Ю. 79
Щербицкая А.Д. 58, 135
Щеславский В.И. 64
Щулькин А.В. 58, 138
Щурок И.Н. 55
Щурок И.Н. 58
Экли А. 75
Эмануэль В.Л. 89
Юзекаева Э.Р. 136
Юпатова Т.Г. 55
Юшков Б.Г. 54, 76
Ягубова С.С. 61
Ядыкина Т.К. 191
Яковлев В.Н. 104
Яковлев М.Ю. 167
Яковлев Н.В. 104
Якубовская М.Г. 67, 68
Якушева А.А. 75
Якушева Е.Н.59, 138
Ямолдин А.А. 131
Янус Г.А. 185
Ярушкина Н.И. 176
Ярцев В.Н. 82, 83
Ярыгина Е.Г. 79
Ястребова М.А. 69
Яхно Н.Н. 36
Яценко Л.Г. 168, 170

Bowman A. 109
Csekő Kata 175
Eickhoff S.B. 39
Ferdinandy P. 175
Gafurov O.A. 115
Giniatullin R.A. 115
Goerlich K.S. 39
Gregory B. 109
Gubert-Olive M. 115
Guerrero-Toro C. 115
Habel U. 39
Helyes Z. 175
Hoffstaedter F. 39
Kellermann T. 39
Keszthelyi Daniel 175
Kilinc E. 115
Koroleva K.S. 115
Luz L.L. 115
Mangalanathan U. 92
Nurkhametova D.F. 115
Pakhomov A. 92, 109
Pakhomova O. 92, 109
Pintér Erika 175
Safronov B.V.
Segal M. 31
Semenov I. 92, 109
Shelukhina I. 116
Szolcsányi János 175
Timonina A. 115
Vitale C. 115
Volgushev M.A. 178
Votinov M. 39
Wagels L. 39
Xiao S. 92
Zakharov A. 115
Zemlin C. 92