

РОССИЙСКОЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО им. И. П. Павлова  
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ОТДЕЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК РАН  
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ им. И. М. Сеченова РАН  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. И. П. Павлова РАН  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
им. акад. И. П. Павлова

# XXIV съезд физиологического общества им. И. П. Павлова

11–15 сентября 2023 года

Сборник тезисов съезда

Санкт-Петербург

---

УДК 612  
ББК 28.9  
С23

Рецензент:  
академик РАН, профессор, главный научный сотрудник  
лаборатории биофизики синаптических процессов ИЭФБ РАН  
*Магазаник Л. Г.*

С23 **Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова.** Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 г. / Под общ. ред. член-корр. РАН, д. б. н. М. Л. Фирсова. – СПб.: Изд-во ВВМ, 2023. – 612 с.  
ISBN 978-5-9651-1500-6

Физиологическое общество имени И. П. Павлова является одним из старейших и престижных научных обществ России, основано в апреле 1917 г., когда в Петрограде состоялся его первый учредительный съезд. В сборнике представлены материалы XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова: сборник содержит тезисы докладов 47 симпозиумов, тематически охватывающих максимально широкий спектр исследований, проводимых в России и за рубежом в широком контексте физиологических дисциплин – нейрофизиология, физиология сердечно-сосудистой и иммунной системы, физиология мышц, молекулярно-клеточная и сенсорная физиология, физиология когнитивных процессов, возрастная физиология и др. Значимое место среди представленных материалов занимают области физиологии, имеющие большое прикладное значение. К ним в первую очередь относятся гравитационная и космическая физиология, физиология труда и спорта, клиническая физиология. В материалах съезда отражены также такие относительно недавно появившиеся на стыке медицины и фундаментальной физиологии дисциплины, как нейроинтерфейсные технологии, синтетические нейротехнологии и другие.

Сборник тезисов XXIV съезда Российского физиологического общества адресован специалистам в области физиологии, а также представляет интерес для практикующих врачей, студентов биологических и медицинских специальностей, а кроме того – для широкой аудитории лиц, интересующихся научными исследованиями в данной области. В сборнике представлены ключевые темы и направления исследований, которые обсуждались на съезде и обобщают новые исследовательские результаты и прогнозируют возможные направления будущих исследований в физиологии.

Под общей редакцией член-корр. РАН, д. б. н. М. Л. Фирсова

Съезд включен в список мероприятий, проходящих в рамках 300-летия РАН  
и Десятилетия науки и технологий.

**Спонсоры:** ООО «Компания Хеликон»; RWD Life Science Inc.; ООО ТД «ВЕТ-ЦЗДОР ПРОДАКТ»; Conetech Ltd; ООО НПФ «Биотехнологии»; ООО «БиоЛайн»; ООО «Компания «АЗИМУТ Фотоникс»; ООО «Нейроиконика Ассистив»; ООО «Диаэм»; ООО «СЕЛЛДЖИМ-РУС».

**Партнеры:** портал «Нейроновости» (Neuronovosti.Ru); СПб ГБУ «Конгрессно-выставочное бюро»; ООО «Мономакс»; СТЭЛМАС; РГПУ им. А. И. Герцена; АМКСБ.

ISBN 978-5-9651-1500-6

© Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук (ИЭФБ РАН), 2023 г.

## Оргкомитет XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова

### Координационный комитет

#### Председатель:

президент Физиологического общества им. И. П. Павлова,  
академик РАН Островский М. А. (ИБХФ РАН)

#### Заместители председателя:

академик РАН Балабан П. М. (ИВНД и НФ РАН),  
член-корреспондент РАН Фирсов М. Л. (ИЭФБ РАН)

Ответственный секретарь: д. м. н. Фомина Е. В.

академик РАН Алиев М. Д. (НМИЦ радиологии),  
академик РАН Наточин Ю. В. (ИЭФБ РАН),  
академик РАН Орлов О. И. (ИМБП РАН),  
академик РАН Пальцев М. А. (РАН),  
академик РАН Пирадов М. А. (РАН),  
академик РАН Ткачук В. А. (МГУ),  
академик РАН Чехонин В. П. (РАН),  
академик РАН Филаретова Л. П. (ИФ РАН)

### Организационный комитет

#### Председатель:

член-корреспондент РАН Фирсов М. Л. (ИЭФБ РАН)

#### Заместители председателя:

к. б. н. Ким К. Х. (ИЭФБ РАН),  
д. б. н. Марков А. Г. (СПбГУ),  
д. б. н. Рыбникова Е. А. (ИФ РАН)

к. б. н. Гальперина Е. И. (ИЭФБ РАН), д. м. н. Дидур М. Д. (ИМЧ РАН), д. б. н. Дюжикова Н. А. (ИФ РАН),  
к. б. н. Джапаридзе Л. А. (СПбНЦ РАН), д. б. н. Лопатина Е. В. (ПСПбГМУ), д. б. н. Мошонкина Т. Р.  
(ИФ РАН), к. б. н. Сухов И. Б. (ИЭФБ РАН), к. б. н. Шеремета Н. Г. (ОФН РАН)

### Программный комитет

Председатель: академик РАН Балабан П. М. (ИВНД и НФ РАН)

Заместитель председателя: д. б. н. Рыбникова Е. А. (ИФ РАН)

академик РАН Ткачук В. А. (МГУ), академик РАН Наточин Ю. В. (ИЭФБ РАН), академик РАН  
Атауллаханов Ф. И. (ЦТП ФХФ РАН), член-корреспондент РАН Буравкова Л. Б. (ИМБП РАН), член-  
корреспондент РАН Дыгало Н. Н. (ФИЦ ИЦИГ СО РАН), академик РАН Иоселиани Д. Г. (НПЦИК), член-  
корреспондент РАН Колесников С. С. (ИБК РАН), академик РАН Магазаник Л. Г. (ИЭФБ РАН), академик  
РАН Медведев С. В. (ИМБП РАН), академик РАН Орлов О. И. (ИМБП РАН), академик РАН Середенин С. Б.  
(НИИ Фармакологии), академик РАН Угрюмов М. В. (ИБР РАН), академик РАН Филаретова Л. П. (ИФ РАН)

### Рабочая группа Оргкомитета Съезда (ИЭФБ РАН):

Руководитель Рабочей группы: к. б. н. Ким К. Х.

Заместитель руководителя: к. б. н. Гальперина Е. И.

Члены Рабочей группы: Сухов И. Б., Жупиков М. В., Зарипов К. А., Беляев И. В., Андогская Н. П., Белова М. Н.,  
Кривоорука Л. В., Чижова И. Д., Кручинина О. В., Алексеева О. С., Бочина Ю. М.,  
Шипилов В. Н., Чистякова О. В., Шемякина Н. В., Заварзин К. А., Хасанов Р. Г.,  
Паскаренко Г. Ю., Коршунова И. С., Панфилова Е. С., Николаева М. В., Багрова Т. В.,  
Орлов М. Б., Жуков А. Ю.

## Содержание

Пленарные лекции .....	7
Симпозиум Клеточные и молекулярные механизмы синаптической передачи .....	12
Симпозиум Нейрофизиологические механизмы пластичности .....	17
Постерная секция:	
Клеточные и молекулярные механизмы синаптической передачи \	
Нейрофизиологические механизмы пластичности .....	22
Симпозиум Новое в клинической физиологии сердца: от миокарда	
и венозного кровообращения до регуляции ритма (автоматизма) .....	55
Симпозиум Новое в физиологии сна (памяти Ю. Ф. Пастухова) .....	61
Постерная секция: Новое в физиологии сна .....	64
Симпозиум Регуляция висцеральных систем организма в норме и при патологии	
(памяти академика А. Д. Ноздрачева) .....	69
Постерная секция: Регуляция висцеральных систем организма в норме и при патологии .....	77
Симпозиум Негативные последствия социальной изоляции: подходы к профилактике	
и лечению .....	86
Постерная секция: Негативные последствия социальной изоляции: подходы к профилактике	
и лечению .....	90
Симпозиум Физиология межклеточного взаимодействия .....	93
Симпозиум Тканевые барьеры и механизмы регуляции клеточного метаболизма .....	99
Постерная секция: Тканевые барьеры и механизмы регуляции клеточного метаболизма \	
Физиология межклеточного взаимодействия .....	105
Симпозиум Физиология иммунной системы	
(памяти Р. Б. Цынкаловского. 100 лет со дня рождения) .....	123
Постерная секция Физиология иммунной системы .....	127
Симпозиум Эволюционная электрофизиология сердца позвоночных животных .....	129
Симпозиум Проблемы боли: механизмы регуляции ноцицептивной системы .....	133
Постерная секция: Проблемы боли: механизмы регуляции ноцицептивной системы .....	139
Симпозиум Физиологические и молекулярные механизмы стресса: точки роста	
и трансляционные аспекты .....	142
Постерная секция: Физиологические и молекулярные механизмы стресса: точки роста	
и трансляционные аспекты .....	146
Симпозиум Механизмы модуляции двигательных и висцеральных функций	
при стимуляции спинного мозга .....	161
Постерная секция: Механизмы модуляции двигательных и висцеральных функций	
при стимуляции спинного мозга .....	165
Симпозиум Физиология дыхания: перспективные направления исследований .....	169
Постерная секция: Физиология дыхания: перспективные направления исследований .....	173
Симпозиум Физиологические механизмы поведенческих функций .....	180
Симпозиум Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций .....	186
Постерная секция: Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций \	
Физиологические механизмы поведенческих функций .....	192
Симпозиум Физиология крови .....	219
Постерная секция: Физиология крови .....	224
Симпозиум Молекулярная физиология поперечно-полосатых мышц .....	233
Симпозиум Скелетная мышца: регенерация, патология и старение .....	237
Постерная секция: Молекулярная физиология поперечно-полосатых мышц \	
Скелетная мышца: регенерация, патология и старение .....	243

Симпозиум Космическая физиология. Памяти академика А. И. Григорьева . . . . .	255
Симпозиум Гравитационная физиология (памяти член-корр. РАН И. Б. Козловской) . . . . .	260
Постерная секция: Гравитационная физиология \ Космическая физиология . . . . .	264
Симпозиум Возрастная физиология человека (памяти академика Д. А. Фарбер) . . . . .	279
Постерная секция: Возрастная физиология человека . . . . .	283
Симпозиум Синтетические нейротехнологии . . . . .	294
Симпозиум Нейроинтерфейсные технологии: фундаментальные основания и практические реализации в медицине . . . . .	299
Постерная секция: Нейроинтерфейсные технологии: фундаментальные основания и практические реализации в медицине . . . . .	307
Симпозиум Клиническая физиология . . . . .	318
Постерная секция: Клиническая физиология . . . . .	326
Симпозиум Регуляция кровообращения: системные и молекулярные механизмы . . . . .	332
Постерная секция: Регуляция кровообращения: системные и молекулярные механизмы . . . . .	338
Симпозиум Факторы раннего онтогенеза . . . . .	350
Постерная секция: Факторы раннего онтогенеза . . . . .	354
Симпозиум Молекулярная и клеточная физиология в терапии и диагностике глиом . . . . .	363
Симпозиум Нейрофизиологические аспекты психической деятельности. Памяти академика Н. П. Бехтерева, 100 лет . . . . .	369
Постерная секция: Нейрофизиологические аспекты психической деятельности . . . . .	370
Симпозиум Регуляция функции сердца в норме и при патологии: от фундаментальных механизмов к клиническим приложениям . . . . .	390
Симпозиум Сравнительная электрокардиология: экспериментальные модели на животных . . . . .	396
Постерная секция: Регуляция функции сердца в норме и при патологии: от фундаментальных механизмов к клиническим приложениям \ Сравнительная электрокардиология . . . . .	400
Симпозиум Актуальные проблемы гипоксии: физиологические и медицинские аспекты . . . . .	413
Постерная секция: Актуальные проблемы гипоксии: физиологические и медицинские аспекты . . . . .	418
Симпозиум Нервно-мышечная физиология: от эксперимента к клинике . . . . .	423
Постерная секция: Нервно-мышечная физиология: от эксперимента к клинике . . . . .	429
Симпозиум Физиология труда. Современное состояние и перспективы . . . . .	434
Постерная секция: Физиология труда. Современное состояние и перспективы . . . . .	441
Симпозиум Центральные механизмы сенсорного восприятия . . . . .	443
Симпозиум Физиология сенсорной периферии (памяти В. И. Говардовского) . . . . .	449
Постерная секция: Физиология сенсорной периферии \ Центральные механизмы сенсорного восприятия . . . . .	454
Симпозиум Физиологические и медико-биологические проблемы адаптации человека в экстремальных природно-климатических регионах . . . . .	473
Постерная секция: Физиологические и медико-биологические проблемы адаптации человека в экстремальных природно-климатических регионах . . . . .	479
Симпозиум Физиология эндокринной и нейроэндокринной систем в норме и при патологии . . . . .	495
Постерная секция: Физиология эндокринной и нейроэндокринной систем в норме и при патологии . . . . .	501
Симпозиум Физиология почек и водно-солевого обмена: фундаментальные и клинические аспекты . . . . .	512

XXIV съезд физиологического общества им. И. П. Павлова

Постерная секция: Физиология почек и водно-солевого обмена: фундаментальные и клинические аспекты. . . . .	517
Симпозиум Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта. . . . .	520
Постерная секция: Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта. . . . .	523
Симпозиум Физиология спорта. . . . .	536
Постерная секция: Физиология спорта. . . . .	544
Круглый стол по истории физиологии . . . . .	553
Сателлитный симпозиум. Физиология от молекулы до системы. . . . .	554
Сателлитный симпозиум Физиология эндокринной системы . . . . .	567
Сателлитный симпозиум. Фундаментальные аспекты онтогенеза (памяти В. А. Отеллина) . . . . .	579
Сателлитный симпозиум. Физиология дыхания: перспективные направления исследований–2 . . . . .	581
Сателлитный симпозиум. Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта–2 . . . . .	585
Сателлитный симпозиум. Механобиология и молекулярная патология мышц . . . . .	591
Авторский указатель. . . . .	596

## Пленарные лекции

### КОГНИТОМ: АЛГОРИТМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ВЫСШИХ ФУНКЦИЙ МОЗГА

Анохин К. В.\*

*Институт перспективных исследований мозга МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: k.anokhin@gmail.com

Перед современной нейронаукой все более отчетливо выделяются три первостепенные задачи:

1. Объяснение огромной *сложности* нервных систем и их когнитивных свойств.
2. Объяснение огромного *разнообразия* нервных систем и их когнитивных свойств.
3. Установление *законов возникновения* когнитивности—субъективных феноменов в биологических нервных системах.

Первые две задачи схожи с задачами объяснения невероятной *сложности* и *разнообразия* живых систем, которые были решены в дарвиновской теории эволюции. Третья задача—объяснение *законов возникновения* когнитивных систем на основе законов естественного развития биологических систем также была поставлена Дарвиным, но до сих пор не получила удовлетворительного решения.

Нам представляется, что все три названных вопроса неразрывно связаны. Ответы на них должны быть целью фундаментальной теории мозга, из которой эти решения должны вытекать как закономерные следствия. Теория когнитивного или теории нейронных гиперсетей является попыткой развить такой концептуальный каркас.

Теория когнитивного, как и теория естественного отбора—алгоритмическая теория. Она вводит три базовых начальных условия развития когнитивности в биологической системе: пролиферирующие функциональные системы, долговременная клеточная пластичность и глубокая нейронная сеть. Из этих *первых принципов* теория выводит три *принципа возникновения* когнитивных структур, которые совместно образуют алгоритм когнитивной прогрессии. Миллионы повторяющихся циклов работы этого алгоритма в ходе жизни и поведения организма ведут в соответствии с предсказаниями теории к росту в нервной системе особой высокопорядковой структуры—нейронной гиперсети. Этот высокопорядковый комплекс мозга—когнитом, аккумулирует в себе весь субъективный опыт организма в его отношениях с окружающей средой, являясь носителем сложнейших и всегда неповторимых когнитивных свойств. Психические процессы, такие как мышление и сознание, представляют собой, исходя из теории, особые виды информационного трафика в этой нейронной гиперсети. В докладе будет рассмотрен ряд предсказаний и следствий теории, включая ее ключевой тезис о тождестве между когнитивным и тем, что называется разумом (mind).

*Работа поддержана Междисциплинарной научно-образовательной школой «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект» МГУ имени М. В. Ломоносова, грантом Министерства образования и науки РФ № 075-15-2020-801 «Мозг и информация: от естественного интеллекта к искусственному» и Некоммерческим Фондом развития науки и образования «Интеллект».*

### ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ

Атауллаханов Ф. И.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, г. Москва*

<sup>3</sup>*Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный*

\*e-mail: Ataulakhanov.fazly@gmail.com

Кровь—орган, обеспечивающий нашему организму обмен тысячами веществ с окружающей средой. Не менее важную роль играет обмен сотнями веществ между всеми органами нашего организма. Эффективное обеспечение этих процессов требует, чтобы кровь была жидкостью. А это, в свою очередь создает две новые проблемы: 1. Кровь должна уметь быстро ликвидировать повреждения сосудов; 2. Кровь должна защищать организм от вторжения чужеродных организмов.

В этом докладе будет освещено современное состояние наших знаний о двух задачах: транспорт веществ и поддержание целостности сосудов (гемостаз). Я не буду касаться вопросов иммунологии, поскольку на этом съезде планируется много разных докладов, посвященных проблемам иммунитета. Физиология транспорта раньше больше всего фокусировалась на вопросах газообмена. Это понятно, поскольку практически половина объема крови—это эритроциты, которые, в свою очередь, на 98 % заполнены гемоглобином. Стало быть главное—это транспорт кислорода. Этот вопрос изучен очень хорошо, но появление геномики, протеомики и прочих «омик», подходов, дающих массовую информацию о клетке, открыло новые горизонты. Протеомика показала, что среди 300 белков эритроцита более 170—это белки, транспортирующие разные вещества—довольно неожиданно много. Это создает ряд новых физиологических задач транспорта, как внутри клетки, так и по организму. Физиология поддержания целостности

сосудов (гемостаз) находится в фазе бурного развития. За последние годы создано много новых методов прижизненного наблюдения процессов формирования тромбов и ликвидации кровотечений. Кроме того, массовое создание линий мышей с нокаутами разных белков системы свертывания, открывает невиданные доселе горизонты физиологических исследований гемостаза. Все это ведет к значительным изменениям наших представлений о том, как растет тромб. Это активно развивающаяся область, где вопросов пока больше, чем ответов. Но в любом случае можно и нужно говорить о новых концепциях гемостаза.

### **КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАМЯТИ**

Балабан П. М.\*

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: pmbalaban@gmail.com

Одной из основных задач современной нейробиологии является изучение механизмов, лежащих в основе долговременного хранения информации клетками нервной системы. Несмотря на имеющиеся в изобилии литературные данные о вовлеченности самых разных молекулярных систем и сопряженных с ними сигнальных каскадов в формирование памятного следа, их участие в хранении памяти ставится под сомнение на основании того факта, что блокада этих молекулярных систем вызывает неспецифические для памяти изменения в работе нервной системы. При блокаде большинства изученных молекулярных каскадов, кроме нарушений памяти всегда есть и другие изменения функционирования нервных клеток. В качестве основы хранения памяти в мозге рассматриваются долговременные изменения активности киназ, повышение уровня и изменение субъединичного состава рецепторов в синаптических мембранах, локальное действие прионоподобных белков, эпигенетические изменения регуляции экспрессии генов, или же сочетание этих факторов.

Важнейшим вопросом в области изучения механизмов формирования и хранения памяти является вопрос о минимально необходимой нейронной системе, способной к ассоциативным пластическим изменениям. Экспериментальный анализ возможности долговременной регуляции эффективности синаптической передачи в глутаматергическом синапсе на модели из 3 нейронов (моносинаптически связанные нейроны и моноаминергический нейрон, регулирующий эффективность синапса) показал возможность формирования долговременных изменений и необходимость нескольких ключевых элементов. Одним из ключевых элементов повышения эффективности синаптической передачи является регуляция транспорта глутаматных рецепторов постсинапса протеинкиназой Мзета.

При любом долговременном изменении функционирования нейронной сети необходима модификация (стирание) имеющейся памяти и формирование новой памяти. Экспериментально проверена гипотеза об участии оксида азота в локальном изменении синаптической пластичности при обучении и извлечении памяти у беспозвоночных и позвоночных животных. При блокаде синтеза нитроксида наблюдается только неспецифическая сенситизация, но не образуются ассоциативные связи. В то же время, при попытке переобучения животного блокада синтеза нитроксида также не позволяет образоваться новому навыку, но при этом «старая» память полностью остается сохранной. Полученные данные можно объяснить в рамках гипотезы о двойном действии нитроксида.

Гипотеза о том, что модификация (метилование) ДНК может быть связана с долговременным хранением информации появилась сразу же после открытия двойной спирали. Любое изменение эффективности работы генетического аппарата автоматически влечет за собой изменение функционирования всех систем нервной клетки и отразится на эффективности участия данного нейрона в нервной сети. Накопившиеся в последнее время данные о специфическом влиянии на высшие функции мозга эпигенетически регулируемых изменений структуры хроматина и изменений уровня метилирования ДНК, приводящие к изменению уровня экспрессии только определенных генов (генов пластичности), внесли существенные изменения в представления о механизмах формирования, хранения и модификации памяти. Важно отметить, что эпигенетические регуляторы изменения эффективности синаптических контактов активируются только в тех нейронах сети, которые были активированы при формировании пластических изменений, чем и достигается специфичность изменений для нервной сети.

*Финансовая поддержка: грант МОН № 075-15-2020-801.*

### **ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ СИГНАЛИЗАЦИЯ В НЕЙРОНАХ: НОРМА И ПАТОЛОГИЯ**

Безпрозванный И. Б.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский Государственный Политехнический Университет*

*Петра Великого. г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Юго-Западный Медицинский Центр Университета Штата Техас, г. Даллас, Техас, США*

\*e-mail: mnlabspb@gmail.com

Изменения цитоплазматической концентрации ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) связывает возбудимость мембран и клеточные биологические функции нейронов. Действуя на границе между «электрическим» и «сигнальным» мирами, кальциевые каналы играют ключевую роль во многих аспектах нейронной функции. Нейроны используют несколько способов контроля внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , чаще всего в пределах локальных сигнальных



микродоменов. Несколько кальциевых каналов участвуют в передаче  $\text{Ca}^{2+}$  сигналов в нейронах, таких как потенциал-зависимые каналы  $\text{Ca}^{2+}$  плазматической мембраны (VGCC), рецепторы NMDA, рецепторы AMPA, каналы TRP и депо-управляемые каналы (SOC). Высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) поддерживается инозитол-1,4,5-трисфосфатными рецепторами ( $\text{InsP}_3\text{R}$ ) и рианодиновыми рецепторами (RyanR). SERCA помпа в ЭР,  $\text{Ca}^{2+}$  помпа плазматической мембраны (PMCA) и натрий-кальциевый обменник (NCE) поддерживают уровень цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  в узком диапазоне (около 100 нМ в базальных условиях). Митохондрии также играют важную роль в формировании цитозольных  $\text{Ca}^{2+}$  сигналов. Митохондриальный  $\text{Ca}^{2+}$  uniporter (MCU) представляет собой ионный канал, участвующий в быстром захвате  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондрии. Несколько  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающих белков (CaBP) участвуют в буферизации уровней  $\text{Ca}^{2+}$  в нейрональном цитозоле и в люмене ЭР.

Нейроны в своих ответах используют ряд  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительных элементов, включая белки, участвующие в слиянии синаптических везикул (такие как синаптотагмины),  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые киназы и фосфатазы [такие как  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  киназы и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая фосфатаза кальциневрин (CaN)],  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые сигнальные ферменты [такие как  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая аденилатциклаза и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая синтаза оксида азота (nNOS)], а также  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые факторы транскрипции. Разнообразие этих  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительных элементов обеспечивает средства для  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой регуляции нейронной функции во временной шкале от микросекунд (как в случае  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого слияния синаптических везикул) до секунд и минут (как в случае  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого фосфорилирование и дефосфорилирование), до дней и лет (как и в случае  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых изменений экспрессии нейрональных генов). Эти процессы приводят к краткосрочным и долговременным изменениям возбудимости нейронов и синаптической передачи.

Из-за чрезвычайной чувствительности нейронов к изменению сигналов  $\text{Ca}^{2+}$  даже относительно незаметные дефекты и аномалии в  $\text{Ca}^{2+}$  сигнализации могут привести к разрушительным последствиям в течение длительного периода времени. Сравнительные исследования, проведенные с нейронами молодых и старых грызунов, показали, что  $\text{Ca}^{2+}$  сигнальный аппарат нейронов претерпевает значительные возрастные изменения. Эти изменения могут привести к возрастным нарушениям когнитивных функций и ослаблению памяти. Более сильные нарушения в нейрональной  $\text{Ca}^{2+}$  сигнализации могут привести к нейродегенеративным заболеваниям, таким как болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Лекарства, которые помогают стабилизировать и нормализовать  $\text{Ca}^{2+}$  сигналы в нейронах могут быть полезны для лечения этих нейродегенеративных заболеваний.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00049.*

## МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДВИЖЕНИЯ: ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ

Герасименко Ю. П.<sup>1,2\*</sup>

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

<sup>2</sup>*Department of Physiology, University of Louisville, Louisville, KY, USA*

\*e-mail: gerasimenko@infran.ru, yury.gerasimenko@louisville.edu

Введение. Основным элементом регуляции локомоторного поведения являются спинальные нейронные сети – генераторы локомоторного паттерна (CPG). CPG активируются командами головного мозга и стволовых структур, продуцируя соответствующие двигательные моторные паттерны на основе афферентных обратных связей. Сенсорно-моторная интеграция супраспинальных и спинальных систем является ключевым элементом регуляции локомоции, однако механизмы их взаимодействия остаются недостаточно изученными. В частности, долгое время спинной мозг рассматривался исключительно как передаточное устройство сигналов головного мозга к исполнительным элементам – мотонейронам (принцип конечного пути (Шеррингтон 1906)). Поэтому в случае разобщения кортико-спинальных связей в результате спинномозговой травмы или заболевания спинного мозга, пациенты, как правило, отошли к группе инкурабельных не имеющих перспектив на двигательное восстановление.

Методы исследования. Исследования проведены на пациентах с полным моторным поражением спинного мозга (AIS A) с имплантированными эпидуральными, или поверхностными накожными электродами.

Результаты. Мы показали, что эпидуральная стимуляция спинного мозга в сочетании с локомоторными и поструральными тренировками позволяет восстанавливать способность произвольного контроля двигательной активности (Harkema et al., 2011) и осуществлять самостоятельную ходьбу у пациентов с полным моторным поражением спинного мозга (Angeli et al., 2018). Аналогичные результаты были получены при использовании неинвазивной мульти-сегментарной стимуляции спинного мозга. В результате проведенных исследований разработана новая стратегия управления локомоторной функцией, сочетающей ритмическое адресное воздействие на флексорные/экстензорные моторные пулы нижних конечностей в определенные фазы шагательного цикла в сочетании с тонической активацией нейронных локомоторных сетей.

Заключение. Фундаментальное значение полученных результатов заключается в доказательстве, что спинной мозг обладает собственными механизмами инициации и регуляции локомоторной активности, и, что пациенты с полным моторным поражением спинного мозга могут восстанавливать произвольный контроль локомоторной активности при спинальной нейромодуляции. Дальнейшее изучение механизмов спинальной стимуляции, управляющей целостным двигательным актом и активирующей интегративные механизмы моторного контроля, может при-

вести к разработке прорывной технологии в реабилитации двигательных функций поврежденного спинного мозга.  
*Поддержано грантом NIH (R01NS102920-02).*

## **НЕОРГАНИЧЕСКИЕ ИОНЫ – СТЕРЖЕНЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

Наточин Ю. В.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: natochin1@mail.ru

Около 4.5 миллиарда лет назад сформировалась Земля, несколько миллионов лет спустя на ней появились протоклетки. Их возникновение зависело от участия неорганических элементов. Обосновано, что эти события происходили не в море, где доминировали соли натрия, а в калиевых водоёмах поверхности Земли. Физиологические процессы в протоклетке, её дифференцировка и расселение, появление многоклеточности, возникновение жидкостей внутренней среды шло параллельно с формированием системы гомеостаза этих существ.

Физико-химические параметры жидкостей внутренней среды многоклеточных существ имели важное значение для построения морфологических структур, обеспечивающих физиологические процессы этих многоклеточных организмов. 2 доминантных катиона сыворотки крови, гемолимфы, обусловили формирование натриевой и калиевой модели организации. При преобладании в жидкостях внутренней среды ионов натрия в развитии используется вариант, примером которого служат позвоночные. В их гомеостазе важнейшую роль играют почки. Другим путем развития пошли некоторые группы насекомых, у которых доминантными катионами гемолимфы являются ионы калия. В зависимости от типа доминантного катиона как стержня развития появляются анатомические варианты организации системы гомеостаза.

Найдена диагностическая ценность производных значений лабораторных параметров ионного баланса при орфанных заболеваниях в зависимости от генетического дефекта, экстремальных состояниях, в динамике физиологической адаптации и по ходу лечения в клинической практике. Выявлена новая каскадная система регуляции баланса ионов и воды у животных и человека, которая смягчает острые сдвиги ключевых физико-химических параметров баланса, обеспечивая гомеостаз.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

## **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ ЗРЕНИЯ: РОДОПСИН**

Островский М. А.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: ostrovsky3535@mail.ru

Ключевую роль в первичном процессе зрения (фоторецепции) играет зрительный пигмент родопсин – один из самых древних белков животного царства.

Фоторецепция запускается фотоизомеризацией 11-цис ретиналя – хромофорной группы молекулы родопсина. Это одна из самых быстрых (50-100 фс) и эффективных фотохимических реакций. Активированный изомеризацией ретиналя и последующими конформационными перестройками белковой части, родопсин запускает ферментативный каскад усиления. Результатом работы каскада является возникновение на плазматической мембране фоторецепторной клетки гиперполяризационного потенциала. Распространяясь до пресинаптического окончания, этот потенциал управляет скоростью выделения в синаптическую щель нейромедиатора (глутамата). Таким образом, фоторецепторный сигнал передаётся следующим нервным клеткам сетчатки.

Патогенез многих дегенеративных заболеваний сетчатки связан с дефектами как самого родопсина (описано более ста его патогенетических мутаций), так и с нарушениями многокомпонентного процесса его регенерации, т. н. «родопсинового цикла». Родопсиновый цикл – инновация в эволюции зрения позвоночных – довольно «хрупкий», подверженный различного рода нарушениям молекулярный механизм. Молекула родопсина, как канального родопсина одноклеточных водорослей, так и зрительного родопсина палочек и колбочек, становится в последнее время «инструментом» оптогенетического протезирования сетчатки. В лекции будет рассмотрена роль родопсина в механизме фоторецепции, патогенезе дегенеративных заболеваний и оптогенетическом протезировании «слепой» сетчатки.

## **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОИСКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВ**

Середенин С. Б.\*

*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва*

\*e-mail: seredeninpharm@mail.ru

Физиология и фармакология взаимосвязаны в процессе исторического развития наук и особенно на современном этапе, поскольку фармакологические изыскания базируются на механизмах физиологической регуляции,

установленные изменения которых определяют патологическое состояние, а фармакологически активные вещества являются важнейшим инструментом познания физиологической организации.

Фармакологические исследования направлены на изучение взаимодействия экзогенного вещества с организмом, выявления его фармакодинамики, фармакокинетики. Важным результатом фармакологического поиска является обнаружение соединений, вызывающих направленное действие на изменённое физиологическое состояние, ведущее к восстановлению, в оптимальном случае, до физиологической нормы. Превращение фармакологически активного соединения, в конечную лекарственную форму составляет предмет фармацевтических разработок.

Фармакологическая гипотеза строится на основе структуры эмпирически выявленных экзогенных природных соединений органического или минерального происхождения, на основе эндогенных физиологически активных соединений, на основе знаний о способах регуляции функционального значимых макромолекул. Фармакогенетические и геномные подходы на современном уровне развития науки определяют возможности выявления мишени, предикторов назначения лекарства и клинико-фармакологических показателей при моногенном наследовании состояния. В случае мультифакториального контроля генотипирование и констатация ассоциаций служат лишь для гипотетических прогнозов, справедливость которых следует установить первично в эксперименте. Для индивидуализации фармакотерапии необходимо использовать фенотипические признаки. Фармакологическая регуляция направлена на все известные физиологические системы, нарушения в которых имеют этиопатогенетическое значение. Молекулярными мишенями фармакологического воздействия служат рецепторы, ферменты, физиологически активные соединения и макромолекулы, обеспечивающие как жизнедеятельность клеток, так и системную физиологическую регуляцию. Примеры изыскания новых лекарств демонстрируются приоритетными работами НИИ фармакологии имени В. В. Закусова по созданию средств и способов регуляции синаптической передачи, трофической и шаперонной функций.

### **ФИЗИОЛОГИЯ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ**

Ткачук В. А.\*

*Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,  
г. Москва*

\*e-mail: tkachuk@fbm.msu.ru

Регенерация поддерживает или воспроизводит исходную структуру и функцию ткани. Процессы обновления клеток в органах и тканях называют физиологической регенерацией. При массивной потере клеток происходит интенсивное восстановление структуры, которое принято называть репаративной регенерацией. Иногда поврежденные ткани наводняются фибропластами, что может завершиться формированием рубцовой ткани.

Регенерация может включать как пролиферацию дифференцированных клеток, так и их дедифференцировку или трансдифференцировку. Важную роль во всех типах регенерации играют также постнатальные стволовые клетки, которые существуют в виде недифференцированных клеток, сохраняясь в тканях со времени эмбрионального развития в локальных нишах, поддерживающих их стволовость.

Паракринные сигналы, определяющие направление дифференцировки стволовых клеток, можно сгруппировать в четыре семейства. Это семейство фактора роста фибробластов (FGF), семейство Hedgehog, семейство Wnt, и суперсемейство TGF- $\beta$ , состоящее из семейства TGF- $\beta$ , семейства костных морфогенетических белков (BMP), белков Nodal, семейства Vg1, и некоторых других белков.

Структура и функция органов и тканей зависят от баланса между процессами гибели и образования клеток. Баланс между программируемой гибелью и образованием клеток регулируется голодом, холодом, гипоксией и другими факторами внешней среды, которые действуют на клетки через специфические рецепторы и сигнальные системы. Процессы обновления клеток в организме взаимосвязаны, имеют прямые и обратные связи с функциональной активностью органов и зависят от состояния иммунной и нейроэндокринной систем регуляции.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда, соглашение № 19-75-30007-П от 13.04.2023 г. по теме «Фундаментальные проблемы регенеративной медицины: регуляция обновлений и репарации тканей человека».*

### **НЕЙРОМЕДИАТОРЫ КАК «ЯЗЫК» МЕЖКЛЕТОЧНОГО ОБЩЕНИЯ**

Угрюмов М. В.\*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития  
им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: michael.ugrumov@mail.ru

В последние полвека основные исследования в области нейронаук были направлены на изучение клеточных и молекулярных механизмов функционирования нейронов и мозга в целом. При этом особое внимание было сосредоточено на изучении механизмов межнейрональной химической сигнализации, координирующей и интегрирующей функционирование нейрональных ансамблей, вовлеченных в регуляцию важнейших функций мозга и целостного организма. К концу прошлого века было показано, что межнейрональные взаимодействия в мозге обеспечиваются нейромедиато-

рами (нейротрансмиттерами), представленными в основном пептидами, моноаминами и аминокислотами. Такого рода регуляции обеспечиваются путем «синаптической нейротрансмиссии» в области «точечных» контактов (синапсов) или путем «объемной нейротрансмиссии» при одновременном действии многочисленных нейромедиаторов на рецепторы, распределенные по всей поверхности нейрона. Помимо обеспечения межнейронального общения путем синаптической и объемной нейротрансмиссии в пределах мозга, нейромедиаторы у взрослых млекопитающих являются в определенной степени «языком» общения нейронов мозга с клетками-мишенями периферических органов. В этом случае нейромедиаторы поступают из мозга в кровеносные сосуды в области «циркумвентрикулярных органов», лишенных гематоэнцефалического барьера, оказывая нейрогормональное влияние на периферические клетки-мишени.

У взрослых млекопитающих нейромедиаторы, связываясь с рецепторами на нейронах-мишенях, оказывают кратковременное обратимое действие. После диссоциации комплекса нейромедиатор-рецептор их физиологическое действие прекращается. Это действие качественно отличается от того, которое нейромедиаторы оказывают на нейроны мишени в онтогенезе. Так, в развивающемся мозге нейромедиаторы оказывают в определенный критический период онтогенеза необратимое морфогенетическое действие на всех этапах дифференцировки нейронов – с момента их образования в пренатальном периоде до формирования специфических нейронных сетей в раннем постнатальном периоде. Поскольку в этот период онтогенеза еще не сформирован гемато-энцефалический барьер и нейромедиаторы поступают в общую систему циркуляции из всех нейронов во всех отделах мозга, мозг играет роль гигантского полифункционального эндокринного органа, обеспечивающего регуляцию развития целостного организма. Таким образом, нейроны мозга являются источником химических сигналов – нейромедиаторов (нейротрансмиттеров), которые имитируют как «язык» общения нейронов мозга между собой, так и нейронов мозга с периферическими клетками-мишенями.

*Финансовая поддержка: грант Минобрнауки № 075-15-2020-795.*

## **Симпозиум Клеточные и молекулярные механизмы синаптической передачи**

### **ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ МЕДИАЛЬНОЙ СЕПТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ГИППОКАМПЕ**

Большаков А. П. \*, Добрякова Ю. В., Короткова Т. А., Спивак Ю. С., Герасимов К. А., Дерябина А. К., Маркевич В. А.

*Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: al230679@yandex.ru

Медиальная септальная область (МСО) посылает свои проекции в различные области мозга и является основным источником ацетилхолина в гиппокампе. Холинергические проекции, приходящие из МСО в гиппокамп, играют важную роль в формировании долговременной памяти. Мы изучали влияние активации МСО на экспрессию генов в дорсальном и вентральном гиппокампе. Крысам под уретановой анестезией имплантировали регистрирующий электрод в правый гиппокамп и стимулирующий электрод в дорсальную МСО (дМСО) или медиальное септальное ядро (МСЯ). После одночасовой низкочастотной стимуляции одной из этих областей мы собирали ипсилатеральный (поврежденный регистрирующим электродом) и контралатеральный (интактный) дорсальный и вентральный гиппокампы. Количественная ПЦР показала, что стимуляция МСЯ либо дМСО не вызывала каких-либо изменений в интактных контралатеральных дорсальном и вентральном гиппокампе. Сравнение ипси- и контралатерального гиппокампа у контрольных не стимулированных животных показало, что имплантация электрода в ипсилатеральный дорсальный гиппокамп приводила к резкому увеличению экспрессии немедленных ранних генов (*c-fos*, *arc*, *egr1*, *pras4*), нейротрофинов (*ngf*, *bdnf*) и воспалительных цитокинов (*il1b* и *tnf*, но не *il6*) не только в области дорсального гиппокампа, близкой к месту имплантации, но и в вентральном гиппокампе. Более того, стимуляция МСЯ, но не дМСО, дополнительно увеличивала экспрессию мРНК *c-fos*, *egr1*, *pras4*, *bdnf* и *tnf* в ипсилатеральном вентральном, но не в дорсальном гиппокампе.

В дальнейших экспериментах мы проанализировали, как влияет индукция долговременной потенциации (ДП) в гиппокампе с помощью стимуляции дМСО короткими пачками высокой частоты на экспрессию ранних генов в гиппокампе. Мы обнаружили, что в контралатеральном гиппокампе, не поврежденном регистрирующим электродом, через час после индукции ДП происходит повышение уровня мРНК ряда ранних генов (*arc*, *egr1*, *egr3*, *cugb1*), причем как в дорсальной, так и вентральной частях. Важно отметить, что это повышение не наблюдается, если у животных предварительно была индуцирована гибель холинергических нейронов в МСО. Однако введение селективного ингибитора М1 мускариновых рецепторов ацетилхолина пирензепина до индукции ДП не влияло на экспрессию большинства указанных генов после индукции ДП в гиппокампе.

Полученные нами данные говорят о том, что транскрипционный ответ в клетках дорсального и вентрального гиппокампа на активацию клеток МСО зависит от области, где производится стимуляция, интенсивности стимуляции, а также существенно зависит от холинергических нейронов этой области, однако, в основном не зависит от активации М1 подтипа рецепторов ацетилхолина на клетках гиппокампа.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00479.*

**РЕОРГАНИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРЕСАЖЕННЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЗРИТЕЛЬНОЙ ОБЛАСТИ КОРЫ МОЗГА КРЫС**

Гафиятуллина Г. Ш. \*, Саркисян О. Г.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

\*e-mail: Gafijatullina\_gs@rostgnu.ru

Реконструкция удалённых участков нервной ткани и их функциональной активности возможна при адекватном кровоснабжении и восстановлении циркуляторно-метаболического обеспечения нейронов в мозге реципиента. Маркерами диверсификации трансплантата (Т), приживаемости, влияния на восстановление функций мозга являются поведенческие реакции, способность к зрительному различению, уровень кровоснабжения эмбриональной ткани, имплантированной в проекционную зрительную зону коры (ЗК). Эксперименты выполнены на крысах-самцах Wistar; осуществляли аллогенную гомотопическую трансплантацию эмбриональной ткани 17-дневных эмбрионов. Через 4 месяца после пересадки оценивали поведение крыс в открытом поле; показатели зрительного различения в Y-образном лабиринте с освещённым и затемнённым отсеками. Далее идентифицировали зрительную проекционную зону в интактной ЗК и Т, определяя фокус максимальной активности вызванного потенциала при сенсорной стимуляции, которую осуществляли воздействием 10-секундных интервальных световых сигналов интенсивностью 0,5 Дж, длительностью 150 мкс. Мозговой кровоток регистрировали полярографически. Достоверность результатов оценивали по U-критерию Манна-Уитни.

Поведение крыс с Т в открытом поле отличалось увеличением двигательной активности, возрастанием числа актов груминга, отражающих нарастание уровня тревожности. Уменьшение продолжительности нахождения в освещённом отсеке лабиринта и увеличение периода двигательной активности указывают на восстановление зрительного различения. Уровень кровотока в клеточных модулях Т варьировал: 25-68 мл/100г/мин, наибольшие значения регистрировали на глубине, соответствующей IV-V слоям коры мозга. При сенсорной активации уровень кровотока в Т увеличивался с латентным периодом  $5,1 \pm 0,8$  с и амплитудой  $15,3 \pm 1,6$  %, причём в клеточных популяциях Т был в 1,9 раза больше, чем в интактной коре ( $p < 0,05$ ). Нейроциркуляторные модули Т характеризовались устойчивым формированием достоверно повышенной функциональной гиперемией как при сенсорной стимуляции, так и при активационном поведении. Выявлена устойчивая дилататорная способность реконструированной сосудистой сети, компенсирующая снижение кровотока, и оптимизация уровня кислородного обеспечения незрелой ткани. Особенности микроангиоархитектоники и биоэлектрической импульсной активности нейронов Т, сходные с интактной ЗК, свидетельствуют о реконструкции и пространственной ориентации клеток относительно поверхности коры, что проявляется в способности к зрительному различению.

**ДВИГАТЬСЯ – ЗНАЧИТ ВСТРЕЧАТЬ НОВОЕ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕАДАПТАЦИИ К НОВИЗНЕ У БЕСПОЗВОНОЧНЫХ**

Дьяконова В. Е. \*

Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова, г. Москва

\*e-mail: dyakonova.varvara@gmail.com

Почему и как в эволюции человека сформировалась связь «движение-мозг»? Ответы, которые дают антропологи на этот вопрос, основываются на специфической анатомии (Lieberman, 2012) и охотничьей деятельности древних людей, которая требовала сочетания физических и умственных усилий (Raichlen, Alexander, 2017). В недавнем обзоре (Dyakonova et al., 2022) мы впервые собрали данные по влиянию видо-специфичной интенсивной локомоции на поведение и работу нервной системы у разнообразных представителей Protostoma, к которым трудно применить предположения антропологов. Оказалось, что движение улучшает функции мозга у представителей трех крупных и отдаленно родственных групп первичноротых, а именно у нематод, моллюсков и членистоногих. У нематоды *C. elegans* плавание защищало от нейродегенерации, улучшало ассоциативное обучение (Laranjeiro et al., 2019), ускоряло регенерацию нервов (Kumar et al., 2021). У моллюска *L. stagnalis* предшествующее наземное ползание повышало активность, облегчало принятие решений в новой среде (Korshunova et al., 2016), стимулировало репродукцию (Chistopolsky et al., 2023 in press); у мухи *Drosophila spp.* повышалась выносливость, нормализовался сон (Watanabe, Riddle, 2019), у сверчка *G. bimaculatus* полет усиливал фототаксис в новой среде (Mezheritskiy et al., 2020), повышал устойчивость к тревожным сигналам (Stevenson et al., 2005), вызывал эффект победителя (Hofmann, Stevenson 2000). Эти данные показывают, что феномен влияния интенсивного движения на работу мозга не уникален для млекопитающих, он, вероятно, имеет глубокие эволюционные корни. Тогда в чем его биологический смысл? Наша гипотеза предполагает, что интенсивное движение интерпретируется организмом как предсказание изменений, в ожидании которых и происходит корректировка поведения и активности нервной системы. Действительно, известные поведенческие эффекты интенсивной локомоции благоприятны для адаптации и ориентации в новой среде. Благодаря экспериментальным преимуществам беспозвоночных моделей, удалось также получить уникальные сведения о клеточных и молекулярных механизмах, лежащих в основе влияния интенсивной локомоции на мозг. У *C. elegans* выяснен молекулярный механизм ускоренной регенерации нервов, вызванной физической нагрузкой (Kumar et al.,

2021). У *L. stagnalis* показаны изменения биофизических свойств серотониновых нейронов, а также участие объемной нейротрансмиссии в адаптации нервной системы к физической нагрузке (Dyakonova et al., 2019). У *Drosophila spp.* идентифицированы метаболические пути и гены нервной системы, экспрессия которых чувствительна к двигательной активности (Watanabe, Riddle, 2021). Таким образом, в последние годы появились новые перспективные экспериментальные модели для изучения механизмов влияния двигательной активности на работу мозга.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00318.*

### **МЕХАНИЗМЫ АБЕРРАНТНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗЕЙ ГИППОКАМПА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЛИМБИЧЕСКИХ СУДОРОГ У АУДИОГЕННО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КРЫС**

Куликов А. А.<sup>1,\*</sup>, Михайлова Е. О.<sup>1,2</sup>, Александрова Е. П.<sup>1</sup>, Глазова М. В.<sup>1</sup>, Черниговская Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alexey.kulikov@iephb.ru

В зубчатой извилине гиппокампа находится нейрогенная ниша, в которой на протяжении всей жизни образуются новые нейроны. При различных патологических состояниях нейрогенез нарушается. При некоторых видах эпилепсии был показан аберрантный нейрогенез и неправильная миграция нейронов. Наиболее адекватной экспериментальной моделью для изучения причин и механизмов формирования эпилепсии являются крысы, характеризующиеся склонностью к аудиогенным судорожным припадкам (АПС), в том числе линии Крушинского–Молодкиной (КМ). При многократных аудиогенных стимуляциях по протоколу киндлинга эпилептиформная активность захватывает лимбическую систему мозга и кору, что может служить моделью генерализованной лимбической эпилепсии (ЛЭ) у человека. Целью нашей работы было исследовать процессы нейрогенеза и их регуляцию в гиппокампе крыс линии КМ при моделировании ЛЭ. Крысы перенесли 4, 7, 14 и 21 АСП. Основными методами были вестерн-блоттинг, иммуногистохимия и ОТ-ПЦР.

На начальном этапе моделирования ЛЭ мы показали усиление пролиферации в гранулярном слое и хилусе зубчатой извилины, а также миграцию новообразованных глутаматергических нейронов в хилус. При этом было обнаружено увеличение содержания b-catenin, Wnt4, гликозилированной формы Wnt5. Также было показано увеличение активности РКА в гиппокампе крыс линии КМ после судорожной активности. Дальнейшее моделирование ЛЭ дополнительно стимулировало пролиферацию и аномальную миграцию, и дифференцировку новообразованных нейронов в хилус, что считается одним из факторов, ведущих к эпилептизации нейрональных связей гиппокампа. Множественные АСП приводили к усилению экспрессии маркера дендритных шипиков синаптоподина и к разрастанию мшистых волокон в молекулярном слое зубчатой извилины и в *status lucidum*.

Таким образом, можно заключить, что при моделировании ЛЭ происходит активация нейрогенеза и миграция глутаматергических клеток в хилус, происходит ремоделирование синаптических контактов в гиппокампе, что вызывает дальнейшее усиление эпилептиформной активности. И одним из возможных механизмов, участвующих в аберрантном нейрогенезе и ремоделировании гиппокампа, является активация Wnt-сигналинга.

*Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМОГО КАЛИЕВОГО КАНАЛА**

Никитин Е. С.\*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: nikitin@ihna.ru

Приобретенной или наследуемой эпилепсией страдают несколько миллионов людей. Болезнь может принимать очень тяжелые формы и приблизительно в 30 % случаев заболевание демонстрирует фармакорезистентность. В настоящее время генная терапия рассматривается как неинвазивная альтернатива хирургическому лечению лекарственно-устойчивых эпилептических расстройств, которая направлена на снижение возбудимости нейронных сетей. Большинство животных моделей генной терапии нацелены на калиевую проводимость из-за выдающейся способности калиевых каналов обеспечивать гиперполяризацию мембраны и снижать активность основных глутаматергических нейронов. В нашем исследовании проводится разработка и оценка потенциальных терапевтических свойств вектора на основе AAV2 для направленной вирусной экспрессии KCNN4, гена Ca<sup>2+</sup>-активируемого калиевого канала KCa3.1, призванного снизить возбудимость нейронных сетей на модельных животных. Кроме того, производится подробное изучение электрофизиологических свойств основных пирамидных нейронов с индуцированной экспрессией KCNN4, которые не имели этого канала до трансдукции вирусным вектором AAV2-KCNN4. Электрофизиологические и фармакологические эксперименты на острых срезах мозга показали, что KCNN4-позитивные клетки демонстрируют Ca<sup>2+</sup>-зависимую медленную следовую

гиперполяризацию повышенной амплитуды. Более того, оверэкспрессия KCNN4 значительно снижает способность KCNN4-позитивных пирамидных нейронов генерировать высокочастотные серии потенциалов действия без ущерба для своей способности к кодированию на более низких частотах. В продолжении этого, мы исследовали противоэпилептический эффект трансдукции пирамидальных нейронов каналами KCNN4 в модели фармакологически индуцированных судорог *ex vivo*, которые выявили значительные улучшения по сравнению с контрольными экспериментами.

Поддержано грантом Российского научного фонда № 20-15-00408.

### **ФЛУКТУАЦИИ ДОФАМИНА В СТРИАТУМЕ КРЫС С НОКАУТОМ ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО DAT**

Пестерева Н. С.<sup>1,\*</sup>, Артёмова В. С.<sup>1,2</sup>, Гуряков Д. А.<sup>2</sup>, Сизов В. В.<sup>1</sup>, Фесенко З. С.<sup>3</sup>,

Карпенко М. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический Университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Институт трансляционной биомедицины СПбГУ, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: pestrerevans@yandex.ru

Уровень дофамина (ДА) в мозге колеблется в течение циркадного, эстрального, сезонного и др. циклов (Jiménez-Zárate et al., 2021), что отражается на настроении, поведении, процессах обучения и памяти (Berke, 2018). Дофамин играет ключевую роль в регуляции памяти и процессах обучения, даже локальные изменения концентрации дофамина в областях ЦНС с низкой плотностью транспортера дофамина и/или ферментов его метаболизма могут привести к длительному нарушению баланса дофамина в синаптической щели. Однако непрерывно отслеживать его уровень в течение длительного промежутка – достаточно трудоемкая задача. Широко распространен метод быстросканирующей циклической вольт-амперометрии (FSCV) – метод электрохимического анализа, в котором по измерению параметров окисления и восстановления интересующих веществ можно оценивать изменения их концентраций. Основным минусом данной методики является её стационарность, то есть применение на переживающих срезах или зафиксированных животных. Экспериментальными животными служили крысы с нокаутом гена, кодирующего DAT – транспортер обратного захвата дофамина (DAT-KO). Данные животные являются моделью дисрегуляции функционирования дофаминергической системы, в частности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования было апробировать систему, соединяющую в себе достоинства быстросканирующей циклической вольт-амперометрии (FSCV) и позволяющую крысе свободно перемещаться при измерении уровня дофамина в стриатуме крысы на протяжении нескольких часов.

Методы исследования – быстросканирующая циклическая вольт-амперометрия. Стимулирующий электрод был установлен в VTA (–5.3; 0.8; 8.2), а регистрирующий в дорзальный стриатум (2.0; 1.2; 7.8). Эксперименты проводились в кольцевой минисурдокамере, где у крыс была возможность свободно передвигаться.

По результатам исследования были сняты многочасовые вольтамперограммы экспериментальных и контрольных крыс в состоянии покоя и в режиме самостимуляции. Система, сконструированная непосредственно в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова, позволила отследить суточные колебания дофамина у крыс, которые не находились при этом в состоянии стресса, что сделало эксперимент более точным и приближенным к состоянию покоя. Полученные наблюдения можно использовать при формировании и коррекции индивидуальных планов терапии и обучения детей, страдающих СДВГ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00124.*

### **СНИЖЕНИЕ ДОЛИ КАЛЬЦИЙ-ПРОНИЦАЕМЫХ АМРА-РЕЦЕПТОРОВ В СИНАПСАХ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ КОРЫ И ГИППОКАМПА КРЫС В МОДЕЛИ ДЛИТЕЛЬНЫХ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОВ**

Постникова Т. Ю.\*, Грифлюк А. В., Жигулин А. С., Соболева Е. Б., Барыгин О. И., Амахин Д. В., Зайцев А. В.

Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: tapost2@mail.ru

В раннем возрасте в головном мозге наблюдается повышенный уровень содержания кальций-проницаемых АМРА-рецепторов (КП-АМРА-р), не экспрессирующих субъединицу GluA2. Показано, что во время судорог КП-АМРА-р могут встраиваться в синапсы пирамидных нейронов, где в норме не экспрессируются. Остается неясным, как фебрильные судороги (ФС), являющиеся наиболее распространенным неврологическим расстройством в детском возрасте, влияют на экспрессию КП-АМРА-р.

Цель исследования – определить, изменяется ли доля КП-АМРА-р в синапсах пирамидальных нейронов энторинальной коры и гиппокампа крыс через 15 мин и 48 ч после ФС.

У крыс Вистар в возрасте 10 дней вызывали гипертермию потоком теплого воздуха (46 °С), что приводило к развитию ФС, длительностью не менее 15 минут. Для оценки доли КП-АМРА-р в гиппокампе использовали изолированные пирамидальные нейроны, в которых АМРА-рецептор-опосредованные токи индуцировали путем применения 100 мкМ каината. В энторинальной коре возбуждающие постсинаптические токи (ВПСТ) вызывались внеклеточной стимуляцией. Блокаду КП-АМРА-р осуществляли антагонистом ИЭМ-1460 (100 мкМ). Для визуализации нейронов, экспрессирующих КП-АМРА-р, использовали метод поглощения кобальта, вызванного каинатом. Базовая синаптическая передача в поле СА1 гиппокампа оценивалась путем регистрации полевых постсинаптических потенциалов в ответ на возрастающую силу стимуляции коллатералей Шаффера.

Через 15 мин после ФС в пирамидных нейронах, выделенных из гиппокампа, ИЭМ-1460 вызывал значительно меньшую блокаду вызванного каинатом тока, чем контроль (22 % против 14 %). Аналогичный результат был получен для внеклеточно вызванных ВПСТ в нейронах энторинальной коры (10 % против 3 %). Индекс выпрямления ВПСТ был значительно выше в нейронах экспериментальной группы, по сравнению с контрольной. Метод поглощения кобальта показал более значительное окрашивание нейронов в гиппокампе и энторинальной коре у контроля по сравнению с крысами, подвергнутыми ФС. Уровень базовой нейротрансмиссии в срезах мозга крыс после ФС, был значительно ниже, чем в контроле. Через 48 ч после ФС различий между группами ни по одному параметру не обнаружено.

Таким образом, ФС значительно снижают экспрессию КП-АМРА-р в пирамидальных нейронах энторинальной коры и гиппокампа у молодых крыс. Эти изменения влияют на функциональные свойства нейронов, снижая уровень базовой синаптической передачи в гиппокампе. Однако эти эффекты кратковременны.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00143.*

### **ОСОБЕННОСТИ АССОЦИАТИВНОГО ОБУЧЕНИЯ У МЫШЕЙ С АУТИСТИЧЕСКИ-ПОДОБНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ: ВКЛАД ДОФАМИНОВОЙ СИСТЕМЫ**

Цыбко А. С.\*, Щербакова А. И., Липницкая М. А., Хоцкин Н. В., Науменко В. С.

*ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: antoncybko@mail.ru

Расстройство аутистического спектра (РАС) – нейроонтогенетическое заболевание, которое является сейчас серьезной проблемой из-за постоянно растущего числа случаев во всем мире. Несмотря на многочисленные исследования, этиология РАС остается невыясненной. Одной из перспективных сейчас является дофаминовая гипотеза патогенеза РАС. Согласно этой гипотезе, нарушения во взаимодействиях между генами риска РАС и факторами окружающей среды ведут к дисфункциям в дофаминергической (ДА) системе и, в итоге, к неправильной обработке вознаграждения и поведения, связанного с мотивацией.

В данной работе мы сравнили способность к ассоциативному обучению у мышей с аутистически-подобным поведением (линия ВТВР) и мышей линии С57В1/6J с нормальным социальным поведением. Тест “Оперантная стенка” проводился в условиях домашней клетки с помощью установки PhenoMaster. С помощью метода ОТ-ПЦР в реальном времени оценили уровень мРНК дофаминовых рецепторов (*Drd1*, *Drd2*), ДА транспортера (*Slc6a3*), тирозингидроксилазы (*Th*), фермента метаболизма ДА (*Comt*) в среднем мозге, стриатуме и фронтальной коре. Уровни белка указанных генов были оценены с помощью вестерн-блот анализа.

В первый, ознакомительный, день тестирования различий в заинтересованности животных по отношению к самой оперантной стенке и вознаграждению не обнаружено. Однако, с усложнением задачи в последующие дни эксперимента, было показано, что мыши линии ВТВР неспособны усваивать учебные задачи и переключаться между ними, что выразилось в существенном снижении числа и продолжительности тычков носом в отверстия стенки и, как результат, снижение количества получаемого пищевого вознаграждения. На молекулярном уровне показано, что у интактных мышей ВТВР уровень мРНК генов *Drd1* и *Drd2* во фронтальной коре был выше, чем у интактных мышей линии С57В1/6J. Уровень мРНК *Drd2* также был выше в среднем мозге интактных мышей ВТВР. Кроме того, нами выявлено увеличение уровня белка D1 рецептора и снижение уровня белка COMT во фронтальной коре интактных мышей ВТВР по сравнению с С57В1/6J. В среднем мозге опытной группы ВТВР показано снижение уровня мРНК *Drd2* и *Comt* по сравнению с соответствующей контрольной.

Таким образом, нами показано, что мыши линии ВТВР имеют выраженные нарушения в способности к ассоциативному обучению. При этом у данных животных впервые продемонстрированы существенные изменения в экспрессии некоторых ключевых генов ДА системы, как на базовом уровне, так и в ответ на обучение.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00028.*



**МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРВОЗБУДИМОСТИ В НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА КРЫС  
С ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ**

Яковлев А. В. \*, Ситдикова Г. Ф.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: aleksey.yakovlev@kpfu.ru

Высокий уровень гомоцистеина (гипергомоцистеинемия ГГц) является фактором риска развития целого ряда патологий. Гомоцистеин и его продукты метаболизма способны свободно проникать через плацентарный и гематоэнцефалический барьер и приводить к различным осложнениям беременности и развитию ранних и отсроченных постнатальных патологий. Одним из механизмов нейротоксического действия гомоцистеина является активация глутаматных рецепторов, что может приводить к развитию гипервозбудимости нейронов. В связи с этим, целью работы – анализ развития и механизмы гипервозбудимости нейронной сети гиппокампа у крыс с пренатальной ГГц в течение первых двух недель после рождения. Тяжесть судорог оценивали на основании модифицированной шкалы Расин (стадии 1-5). Было установлено, что у крыс с пренатальной ГГц преобладали стадии 3 и 4 с более короткой латентностью флуоротил-индуцированных судорог, а у 92 % животных наблюдались тонико-клонические судороги (стадия 5). В то же время в контрольной группе преобладала стадия 2, и только у 32 % животных наблюдалось тонико-клонические судороги. В электрофизиологических экспериментах *in vivo* было показано, что в группе животных с пренатальной ГГц флуоротил быстрее вызывал развитие эпилептиформной активности с высокой мощностью чем в контрольной группе. Анализ фоновой нейрональной активности гиппокампа выявил увеличение частоты потенциалов действия у крыс с пренатальной ГГц. В *in vitro* исследованиях было установлено, что срезы гиппокампа крыс с пренатальной ГГц более чувствительны к развитию эпилептиформной активности при действии хемоконвульсанта 4-аминопиридина (4-АП) в низких концентрациях. Высокие концентрации 4-АП также приводили к развитию эпилептиформной активности, но у крыс экспериментальной группы с более короткой задержкой и высокой мощностью разрядов. Анализ механизмов действия хронически высокого уровня гомоцистеина показал смещение соотношения ГАМК(А) и глутамат-опосредованных постсинаптических токов в сторону увеличения частоты спонтанных возбуждающих постсинаптических токов, а также замедление переключения «деполяризующего» действия ГАМК в нейронах гиппокампа крыс с пренатальной ГГц.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что высокий уровень гомоцистеина в пренатальный период развития может вызывать нарушения формирования нейрональных сетей гиппокампа и увеличивать вероятность развития эпилепсии в постнатальный период.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00100.*

---

**Симпозиум Нейрофизиологические механизмы пластичности**

**РЕГУЛЯЦИЯ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМОЙ ДЕСЕНСИТИЗАЦИИ NMDA РЕЦЕПТОРОВ  
МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Антонов С. М. \*, Сибаров Д. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: antonov452002@yahoo.com

Фундаментальным свойством многих кальций-проницаемых лиганд-управляемых ионных каналов и потенциалозависимых кальциевых каналов является кальций-зависимая десенситизация или, как для потенциал-управляемых каналов – инактивация. Она выражается в падении амплитуды интегральных токов через эти каналы по мере входа через них кальция и его накопления в примембранной области нейронов. Рецепторы глутамата NMDA (N-метил-D-аспаргат) типа демонстрируют ярко выраженную кальций-зависимую десенситизацию. Этот процесс обеспечивается тем, что ионы кальция, входящие в цитоплазму через открытые каналы NMDA рецепторов, связываются кальмодулином, который в такой форме взаимодействует с внутриклеточным С-концевым доменом GluN1 субъединиц рецепторов, вызывая падение амплитуды токов до некоего уровня плато, зависящего от концентрации кальция в наружной среде. Недавно мы обнаружили, что литий, хотя он сам по себе не способен изменять параметры токов одиночных каналов NMDA рецепторов, вызывает трехкратное падение интегральных токов, переносимых NMDA рецепторами и, как следствие, кальциевых ответов нейронов на NMDA. Ингибитор Na/Ca-обменника KB-R7943 также вызывает значительное падение амплитуды токов, активируемых NMDA в нейронах и их кальциевых ответов, что, по-видимому, определяется усилением кальций-зависимой десенситизации. Кроме того, ингибирование NMDA рецепторов амитриптилином и дезипрамином, а также низкими концентрациями этанола, определяется потенцированием кальций-зависимой десенситизации этими веществами. Необходимо отметить, что кальций-зависимые эффекты всех перечисленных веществ предотвращаются экстракцией холестерина метил-β-циклодекстрином из плазматической мембраны нейронов. Как известно, этот процесс приводит к разрушению липидных микродоменов

и функциональному разобщению взаимодействия NMDA рецепторов с Na/Ca-обменником.

Таким образом, нами обнаружен новый фармакологический механизм воздействия на NMDA рецепторы – усиление их кальций-зависимой десенситизации через влияние метаболических факторов и фармакологических препаратов на активность Na/Ca-обменника.

*Поддержано грантом Российского научного фонда № 21-15-00403.*

### **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ АСТРОЦИТОВ ВЛИЯЕТ НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА И КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Власова О. Л.<sup>1\*</sup>, Герасимов Е. И.<sup>1</sup>, Ерофеев А. И.<sup>1</sup>, Большакова А. В.<sup>1</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский Политехнический университета Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Отделение физиологии юго-западного медицинского центра Техасского университета, Даллас, США*

\*e-mail: olvlasova@yandex.ru

Астроциты играют важную роль в поддержании и регуляции работы нейронных сетей в головном мозге, являясь незаменимым звеном трехчастного синапса. Они способны влиять на нейрональную активность, регулируя внеклеточную концентрацию ионов калия, а также, нейромедиаторов, благодаря экспрессии на своей мембране большого числа транспортеров электрогенных медиаторов (глутамата, гамма-аминомасляной кислоты, глицина). За счет высвобождения глиотрансмиттеров астроциты воздействуют на рецепторы нейронов, модулируя нейрональную возбудимость, синаптическую передачу и пластичность. Астроциты тесно связаны с патогенезом и патологическими процессами нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), поэтому возможность управлять их активностью становится важной и необходимой задачей при лечении НДЗ. Одним из методов, который позволяет управлять клеточной активностью является оптогенетика.

В работе мы использовали в качестве объектов исследования мышей линии 5xFAD с моделью болезни Альцгеймера (БА). Стимуляция астроцитов достигалась с использованием оптогенетического воздействия на светочувствительный метаболитный рецептор OptoGq, экспрессированный в гиппокампальных астроцитах. Наши исследования продемонстрировали увеличение активности пирамидальных нейронов гиппокампа, потенцирование полевых возбуждающих потенциалов (fEPSP) *ex vivo* и нормализацию когнитивных функций *in vivo* у мышей с моделью болезни Альцгеймера после оптогенетической активации астроцитов, экспрессирующих метаболитный конструктор OptoGq. Было обнаружено, также, что оптогенетическая активация астроцитов восстанавливает морфологию дендритных шипиков нейронов и увеличивает число транспортеров глутамата EAAT-2, предотвращая гибель нейронов из-за их перевозбуждения характерного при развитии БА. Полученные данные свидетельствуют о том, что метаболитные рецепторы на мембране астроцитарных клеток можно рассматривать как возможную молекулярную мишень для регуляции, нарушенной в ходе развития нейродегенеративных процессов активности нейронов гиппокампа. Для воздействия на них могут быть использованы различные методы, например, хемогенетика.

*Финансовая поддержка: грант № 20-65-46004 (ОЛВ).*

### **ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ УЧАСТВУЕТ В МОДИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НЕЙРОНОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ МЫШИ**

Малышев А. Ю.<sup>1\*</sup>, Смирнов И. В.<sup>1</sup>, Осипова А. А.<sup>2</sup>, Смирнова М. П.<sup>1</sup>, Бородинова А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

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

\*e-mail: malyshev@ihna.ru

Синаптическая пластичность играет важную роль в функционировании нейронных сетей не только в процессах обучения и памяти, но и при обработке информации. В ходе нашей работы мы исследовали роль гетеросинаптической пластичности, вызванной несочетанной тетанизацией пирамидных нейронов зрительной коры мыши, в модификации ответов этих клеток на зрительную стимуляцию *in vivo*.

В первой серии экспериментов нейроны зрительной коры наркотизированной мыши регистрировались внутриклеточно методом whole-cell patch clamp. В качестве зрительных стимулов мы использовали движущиеся вертикальные и горизонтальные полосы. Ответы клеток оценивали по изменению мембранного потенциала. Было найдено, что внутриклеточная тетанизация вызывает достоверное увеличение индекса дирекциональной селективности нейронов. В следующей серии экспериментов производилась экстраклеточная регистрация активности нейронов зрительной коры с их оптогенетической тетанизацией на мышцах, нейроны которых экспрессировали быстрый канальный родопсин. В этой серии экспериментов мы регистрировали потенциалы действия, возникающие в нейронах в ответ на зрительную стимуляцию. Было найдено, что после оптогенетической тетанизации происходит достоверное снижение индекса дирекциональной селективности клеток. В экспериментах на переживающих срезах зрительной коры нами было найдено, что внутриклеточная тетанизация пирамидного нейрона 2/3 слоя зрительной коры приводит к сбалансированным изменениям эффективности синаптических входов, приходящих на удаленные

от сомы участки дендритов, при этом вызывая несбалансированную потенциацию перисоматических входов.

Проведенные нами модельные эксперименты показали, что вызванная тетанизацией потенциация возбуждающих и тормозных перисоматических входов может объяснить увеличение дирекциональной селективности в экспериментах с внутриклеточной регистрацией и снижение дирекциональной селективности при экстраклеточной регистрации спайкового ответа нейронов. Таким образом, можно предположить, что высокочастотная спайковая активность, возникающая в зрительном корковом нейроне в отсутствие специфической сенсорной активации, может приводить к снижению дирекциональной селективности клеток, что обеспечивает нейронам возможность более тонкой подстройки характеристик их зрительных ответов к восприятию новых зрительных сцен.

*Данное исследование поддержано Российским научным фондом (грант № 20-15-00398П).*

### **РАННИЕ НАРУШЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ ТРАНСГЕННЫХ FUS-МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА**

Мухамедьяров М. А.<sup>1\*</sup>, Петров А. М.<sup>1,2</sup>, Хабибрахманов А. Н.<sup>1</sup>, Гиниатуллин А. Р.<sup>1</sup>, Григорьев П. Н.<sup>1</sup>, Закирьянова Г. Ф.<sup>1,2</sup>, Мухутдинова К. А.<sup>1</sup>, Хузиахметова В. Ф.<sup>2</sup>, Жиликов Н. В.<sup>2</sup>, Самигуллин Д. В.<sup>2</sup>, Захаров А. В.<sup>1</sup>, Зефиоров А. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

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

\*e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее неизлечимое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением мотонейронов спинного и головного мозга. В течение последних десятилетий интенсивно ведется изучение клеточно-молекулярных механизмов патогенеза БАС, однако до сих пор не удалось разработать эффективные способы лечения данного недуга. Особый интерес представляет собой изучение и анализ ранних, досимптомных нарушений при БАС, поскольку коррекция таких нарушений может быть наиболее терапевтически эффективна. Целью данной работы стало изучение нарушений структурно-функциональных свойств нервно-мышечных синапсов мышцей с моделью БАС на досимптомной стадии патологии.

Эксперименты с применением флуоресцентных и электрофизиологических подходов проводились на диафрагмальной мышце трансгенных мышцей FUS(1-359) генотипа с моделью БАС на досимптомной (возраст 6-8 недель) и симптомной (возраст 18-20 недель) стадиях патологии. При помощи флуоресцентных методов у досимптомных FUS-мышцей было выявлено повышение экспрессии пресинаптических белков SNAP-25 и синапсина-I, снижение свечения маркера липидных рафтов CTxB и экзогенного церамида в синаптических областях мышцы, а также усиление процессов перекисного окисления липидов в сравнении с мышцами дикого типа (WT-мышцы). В электрофизиологических экспериментах при нормальном уровне внеклеточного кальция было выявлено снижение времен нарастания, полуспада и амплитуды миниатюрных токов концевой пластинки, усиление депрессии амплитуды токов концевой пластинки при длительной стимуляции (20 Гц), а также замедление ее восстановления после окончания высокочастотной стимуляции у досимптомных FUS-мышцей в сравнении с WT-мышцами. При использовании флуоресцентного маркера FM 1-43 у досимптомных FUS-мышцей было выявлено снижение интенсивности эндоцитоза синаптических везикул в сравнении с WT-мышцами. Внутритерминальная динамика концентрации ионов Ca при одиночной или ритмической высокочастотной стимуляции в изученных группах мышцей не различалась.

Таким образом, у FUS-мышцей на досимптомной стадии патологии наблюдается угнетение процессов экзо-эндоцитоза синаптических везикул, которые, вероятно, связаны с изменениями экспрессии синапсина-I и SNAP-25, а также нарушением свойств клеточных мембран. В последствии данные изменения могут приводить к дезорганизации нервно-мышечных синапсов. Полученные данные расширяют наши представления о патогенезе БАС.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00438.*

### **АНАЛИЗ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ ТРАНСМИССИИ В ГИППОКАМPE КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ ПРИ РАЗВИТИИ РЕФЛЕКТОРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ В ХОДЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**

Наумова А. А.\*, Ивлев А. П., Черниговская Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: anaumova07@gmail.com

Одной из адекватных моделей рефлексорной эпилепсии являются крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) с наследственной предрасположенностью к аудиогенным судорогам. Поскольку показано, что развитие эпилепсии связано с многочисленными нарушениями тормозной ГАМКергической трансмиссии в гиппокампе, мы предположили, что постнатальное созревание ГАМКергической системы гиппокампа у крыс КМ также может характеризоваться различными нарушениями, вносящими вклад в формирование рефлексорной эпилепсии.

Объектом данного исследования служили крысы КМ в возрасте 15, 60 и 120 дней (P15, P60, P120). В каче-

стве контроля использовали крыс Вистар соответствующих возрастов. Комплексный анализ белков, регулирующих ГАМКергическую трансмиссию в гиппокампе, был проведен с помощью методов Вестерн-блоттинга, иммуногистохимии и анализа ПЦР в режиме реального времени.

Анализ 15-дневных крыс КМ выявил нарушения экспрессии GAD67 и парвальбумина в гиппокампе, что свидетельствует о снижении активности ГАМКергических нейронов. Эти изменения сопровождались повышением экспрессии VGAT и GABA(A)-рецепторов и снижением активности синапсина-1, что также может указывать на снижение ГАМКергической трансмиссии. Кроме того, анализ транспортёров  $Cl^-$  выявил аномально низкую экспрессию KCC2 и NKCC1, что свидетельствует о нарушениях в регуляции баланса  $Cl^-$  в клетках-мишенях, необходимого для эффективного ГАМКергического торможения. В гиппокампе 60-дневных крыс КМ, напротив, наблюдалось повышение активности ГАМКергических клеток, что сопровождалось снижением экспрессии GABA(A)-рецепторов. Однако снижение экспрессии VGAT, синапсина-1 и NKCC1 свидетельствовало о недостаточной нормализации ГАМКергической трансмиссии в гиппокампе у крыс КМ данного возраста. В гиппокампе взрослых крыс КМ (P120) были выявлены повышенная экспрессия GAD67 и парвальбумина и активация синапсина-1, наряду со снижением экспрессии GABA(A)-рецепторов и нормализацией экспрессии VGAT и  $Cl^-$  транспортёров. Эти данные указывают на повышение активности ГАМКергической системы гиппокампа у животных со сформированной судорожной готовностью. Полученные результаты свидетельствуют о генетически детерминированных нарушениях в развитии ГАМКергических проекций в гиппокампе крыс КМ на ранних этапах постнатального развития. В то же время активация тормозной трансмиссии у взрослых животных может служить защитным механизмом, предотвращающим вовлечение гиппокампа в распространение эпилептиформной активности при одиночных аудиогенных судорожных припадках.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-75-00060.*

### **ДИНАМИЧЕСКИЕ ТУБУЛИНОВЫЕ МИКРОТРУБОЧКИ РЕГУЛИРУЮТ КАЛЬЦИЕВУЮ СИГНАЛИЗАЦИЮ И ЛОКАЛИЗАЦИЮ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА В ГИППОКАМПАЛЬНЫХ НЕЙРОНАХ**

Пчицкая Е. И.<sup>1\*</sup>, Раковская А. В.<sup>1</sup>, Полозова М. И.<sup>1</sup>, Гордеев А. Б.<sup>1</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Юго-Западный Медицинский Центр Университета Штата Техас, г. Даллас, Техас, США

\*e-mail: pchitskaya\_ei@spbstu.ru

Депо-управляемый вход кальция (ДУВК) из внеклеточной среды в цитоплазму активируется при снижении концентрации кальция в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Для инициации входа кальция в цитоплазму белки STIM (stromal interacting molecule) образуют кластеры в местах контакта ЭР с мембраной. Белки семейства EB (end-binding) крепятся к положительному концу растущей тубулиновой микротрубочки и мигрируют вместе с ним. Белок EB1 контролирует олигомеризацию и транслокацию STIM1 к местам контакта ЭР и клеточной мембраны (Chang et al., 2018; Wang et al., 2018; Huang et al., 2021). Комплекс белков STIM1-EB1 регулирует движение эндоплазматического ретикулума в клетке посредством tip-attachment complex (TAC), когда трубочка ЭР крепится и движется вместе с растущим концом тубулиновой микротрубочки (Pavez et al., 2019). В нейронах гиппокампа STIM2 регулирует ДУВК в дендритных шипиках нейронов и  $Ca^{2+}$ -зависимое взаимодействие STIM2-EB3 важно для их нормальной морфологии (Pchitskaya et al., 2017; Pchitskaya et al., 2022). ДУВК нарушен в различных мышечных моделях болезни Альцгеймера (Zhang et al., 2016), и его фармакологическое восстановление оказывает нейропротекторный эффект.

С помощью экспансионной микроскопии (Rakovskaya et al., 2023) продемонстрировано, что при опустошении кальциевого депо плотность и размер кластеров белка STIM1-TR/NN, с мутацией в сайте-связывания с EB белками, значительно увеличивается по сравнению с кластерами STIM1, что согласуется с данными других исследований (Chang et al., 2018; Wang et al., 2018), а у мутантного варианта белка STIM2-IP/NN присутствует тенденция к снижению плотности кластеров по сравнению со STIM2. Нарушение взаимодействия STIM2-EB, приводит к исключению STIM2 из дендритных шипиков гиппокампаальных нейронов *in vitro*, а также блокирует его транслокацию в шипики и олигомеризацию при опустошении кальциевого депо. Нарушение взаимодействия STIM2-EB3 вызывает значительное снижение распространение ЭР в соме нейрона и числа дендритных шипиков гиппокампаальных нейронов, содержащих шипиковый аппарат – специализированной нейрональной органеллы, формируемой ЭР.

Впервые продемонстрировано, что транслокация и олигомеризация STIM2, а также движение эндоплазматического ретикулума в соме и дендритах гиппокампаальных нейронов, регулируется взаимодействием STIM2 с динамическими тубулиновыми микротрубочками через EB белки.

*Поддержано грантом в рамках государственного задания FSEG-2023-0014.*

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ «ВРЕМЕННОЙ СВЯЗИ»**

Скребицкий В. Г.\*

*Научный Центр Неврологии, г. Москва*

\*e-mail: skrebitsky@yahoo.com

В основу изучения нейрофизиологической основы замыкания временной связи легла гипотеза Дональда Хебба (1949), о существовании синапсов, эффективность которых возрастает при совпадении во времени разрядов пре- и постсинаптических нейронов. Экспериментальная проверка этой гипотезы была осуществлена в работе Яна Буреша и др. (1968), показавшей возможность пластической перестройки синапсов, на модели выработки условного рефлекса на отдельной клетке. В дальнейшем, было показано, что важным условием работы «синапсов Хебба» является подавление тормозных входов к регистрируемому нейрону (Skrebitsky, Shepkova, 1998). В естественных условиях, подавление тормозных входов к таламическим и корковым нейронам является следствием активации ретикулярной формации среднего мозга во время ориентировочного рефлекса (Skrebitsky, Sharopova, 1972). В дальнейшем, было показано на корковых нейронах, что критическим условием работы синапса Хебба является возрастание концентрации  $Ca^{++}$  в постсинаптической мембране нейрона. Это приводит к активации биохимического каскада, транспонированию процесса в клеточное ядро, активации CREBS и возможно синтезу новых белков. Однако, до последнего времени открытым оставался вопрос о том, почему белковый синтез локализован только в тех синапсах, которые были предварительно активированы выделением медиатора? Исследования последних десятилетий, выявившие возможность локального синтеза белка в шипиках дендритов, приблизили к пониманию этого вопроса. Было показано, что в шипиках дендритов содержатся мРНК, рибосомы и факторы трансляции, что делает возможным прямую модификацию синапсов, посредством регуляции локального синтеза белка. Ранее нами (Wenzel и др., 1985) и другими исследователями было показано, что LTP- одна из форм Хеббовской пластичности сопровождается увеличением площади постсинаптического уплотнения шипика дендрита, что увеличивает эффективность активированного синапса. Все эти данные, полученные в последние десятилетия, позволяют раскрыть Павловское понятие «замыкание временной связи» в терминах современной нейрофизиологии.

*Поддержано грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00215.*

**РОЛЬ ПРОТОН-УПРАВЛЯЕМЫХ КАНАЛОВ В СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕ И ПЛАСТИЧНОСТИ**

Тихонов Д. Б.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: denistikhonov2002@yahoo.com

Протон-активируемые ионные каналы семейства ASIC экспрессируются в разных типах нейронов ЦНС. Глубокая десенситизация ASIC позволяет им участвовать только в быстрых процессах закисления внеклеточной среды. Быстрые кратковременные закисления наблюдаются при синаптической передаче за счет кислого содержимого синаптических везикул. Действительно, ASIC-опосредуемые синаптические токи были зарегистрированы в глутаматергических синапсах. Однако амплитуды этих токов составляют всего несколько процентов от токов, опосредуемых рецепторами глутамата, что не соответствует существенной роли ASIC в синаптической передаче и пластичности. При анализе синаптической функции ASIC в экспериментах *in vitro* обычно не учитывается ряд важных факторов. Среди них – использование буферов pH, которые препятствуют закислению и активации ASIC, фиксация потенциала, что не позволяет учитывать особенности вольт-амперных характеристик каналов, наличие физиологически значимых модуляторов, таких как магний, полиамины и пр., которые способны существенно менять вклад ASIC и глутаматных рецепторов в синаптические токи. Особого внимания заслуживает тот факт, что внеклеточные закисления не только активируют ASIC, но и ингибируют NMDA и AMPA рецепторы в тех же диапазонах pH. В данной работе мы изучили ответы разных типов изолированных нейронов крысы на аппликацию глутамата и внеклеточные закисления. Оказалось, что соотношение ответов на глутамат и закисления специфичны для отдельных типов нейронов и варьируются от 0.1 (пирамиды гиппокампа) до 10 (гигантские интернейроны стриатума). Для интернейронов гиппокампа и пирамидных нейронов коры это отношение близко к единице. При аппликации глутамата и его агонистов одновременно с закислением происходит ингибирование компонента ответа, опосредуемого рецепторами глутамата и активация ASIC. При этом суммарный ответ остается практически постоянным в широком диапазоне pH. Таким образом, синаптическая роль ASIC может состоять в компенсации ингибирующего эффекта протонов на глутаматные рецепторы.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 21-14-00280.*

**СИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ ГАМК<sub>A</sub> РЕЦЕПТОРОВ АЛЛОПРЕГНАНОЛОМ И МЕФЕНАМОВОЙ КИСЛОТОЙ**

Шаронова И. Н.\* , Колбаев С. Н.

*ФГБНУ Научный центр неврологии, Институт мозга, г. Москва*

\*e-mail: sharonova.irina@gmail.com

Взаимодействие между ортостерическими и аллостерическими агонистами ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, а также между двумя аллостерическими модуляторами является важной проблемой как с точки зрения понимания свойств ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, так и в клиническом контексте для выявления возможности использования комбинации препаратов с целью увеличения их эффективности и снижения дозировок используемых препаратов. В настоящей работе исследовали потенциальное фармакологическое взаимодействие между двумя аллостерическими модуляторами ГАМК<sub>A</sub> рецепторов – эндогенным нейростероидом аллопрегнаноном (АЛЛО) и нестероидным противовоспалительным средством из группы фенаматов – мефенамовой кислотой (МФК). Токи, вызываемые активацией ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в изолированных клетках Пуркинье мозжечка, регистрировали с помощью пэтч-кламп метода (конфигурация «целая клетка»). Обнаружили, что совместная аппликация АЛЛО (10-100 нМ) и МФК (10-1000 мкМ) вызывает потенциацию ГАМК (0.3 мкМ)-активируемого тока, которая при низких концентрациях модуляторов значительно превосходит по величине сумму эффектов, вызываемых каждым модулятором в отдельности (явление сверхаддитивности или синергии). Ко-аппликация 30 нМ АЛЛО уменьшала EC<sub>50</sub> для потенциации мефенамовой кислотой токов, активируемых 0.3 мкМ ГАМК, примерно в 2.5 раза. В присутствии 100 нМ АЛЛО кривая доза-ответ для токов, активируемых МФК как аллостерическим агонистом, сдвигалась влево – EC<sub>50</sub> уменьшалась с 94 мкМ в контроле до 14 мкМ в присутствии АЛЛО. Полученные данные свидетельствуют о том, ГАМК-ергические эффекты АЛЛО могут быть усилены МФК, которая может действовать как ко-агонист, усиливая клинические эффекты как эндогенных потенцирующих нейростероидов, таких как АЛЛО, так и синтетических стероидов, используемых в настоящее время в клинической практике. Сделанные наблюдения могут быть использованы для предсказания эффективности комбинированного использования препаратов, взаимодействующих с ГАМК<sub>A</sub> рецепторами, и таким образом имеют потенциальное клиническое значение.

**Постерная секция:**

**Клеточные и молекулярные механизмы синаптической передачи \ Нейрофизиологические механизмы пластичности**

**ВЛИЯНИЕ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОВОГО КИНДЛИНГА НА АБСАНСНУЮ ЭПИЛЕПСИЮ У КРЫС ЛИНИИ WAG/RIJ**

Аббасова К. Р.\*

*Московский Государственный Университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: akenul@gmail.com

Генерализованная абсансная неконвульсивная форма эпилепсии принципиально отличается от конвульсивных форм эпилепсии, как по механизмам, так и по фармакологическому профилю купирования приступов. Для абсансной формы эпилепсии показана исключительная роль кортикоталамокортикальной сети, дисфункция, которой лежит в основе генерации пик-волновых разрядов (ПВР). Иницируются ПВР в периоральной зоне соматосенсорной сети, распространяются по внутрикорковым и кортикоталамическим путям. Лимбические структуры не вовлечены в генез абсансной эпилепсии, их роль остается предметом исследования. Крысы линии WAG/Rij – общепризнанная генетическая модель абсансной эпилепсии. ПВР у крыс этой линии созревают к 6-ти месяцам. Цель исследования: изучение влияния пентилентетразолового (ПТЗ) киндлинга на формирование эпилептогенеза на модели абсансной эпилепсии с применением электрофизиологических и математических методов анализа.

Работа проведена на крысах линии WAG/Rij (n=19). ПТЗ киндлинг (35 мг/кг) в/бр, через день) проводили у крыс в возрасте ПД14-ПД72. Контрольной группе крыс вводился физраствор. В зависимости от стадии развития абсансов эксперимент можно разделить на два этапа: предсимптоматический: ПД0-ПД90 при несформированных ПВР; постсимптоматический: после ПД90, когда начинается созревание ПВР. Животные считались раскоченными, если в течение 3 последующих введений ПТЗ, фиксировались 4-5 стадии тяжести судорог. Для регистрации ЭКОГ крысам вживляли электроды во фронтальную кору. Первая запись ЭКОГ проводилась в возрасте ПД73 (после окончания киндлинга) и в ПД90, ПД120, ПД150, ПД180. Анализировали продолжительность и количество ПВР. Спектры мощности частот разрядов вычисляли методом Уэлча на основе быстрого преобразования Фурье. Для оценки зрелости ПВР вычисляли индекс асимметрии разрядов [(негативная часть амплитуды/общая площадь амплитуды)\*100 %].

Было показано, что, ПТЗ киндлинг вызывает более раннее созревание ПВР. Продолжительность пик-волновых разрядов также увеличена в предсимптоматическом периоде в группе экспериментальных крыс WAG/Rij, в периоде

ПД14-ПД72, но этот эффект нивелируется по мере созревания ПВР. Несмотря на более раннее созревание ПВР, продолжительность разрядов в симптоматическом периоде не отличается от контрольной группы. Также нет изменений спектральной мощности ПВР.

На основании полученных данных можно предположить, что у крыс линии WAG/Rij существуют врожденные механизмы, направленные на подавление активности со стороны лимбических структур.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТКЛИКА МЕТОДАМИ ФМРТ

Абрамова В. Д.<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: victoria.d.abramova@gmail.com

Моделью взаимодействия нейрональной активации и BOLD (blood-oxygenation-level dependent) сигнала в функциональной МРТ (фМРТ) служит нейрососудистое сцепление, описываемое с помощью функции гемодинамического отклика (ФГО). Известно, что форма ФГО варьирует в различных регионах головного мозга, с возрастом, патологическими состояниями, и также зависит от характера предъявляемого стимула (Tuovinen et al., 2020, Mark et al., 2015). Данные обстоятельства не учитываются при проведении и обработки данных фМРТ, что может приводить к ошибочной интерпретации результатов исследования. Именно поэтому необходимы более прицельные исследования индивидуальных особенностей гемодинамического отклика.

Работа проводилась с использованием МР-томографа «Ingenia» 3,0 Т, «Philips». В исследовании приняло участие 20 здоровых испытуемых (11 женщин, средний возраст 31 год). Эксперимент длился 10 минут и включал визуальную (1 секундная шахматная доска) и моторную парадигмы (нажатие кнопки при появлении визуального стимула). Для получения структурного изображения использовалась последовательность T1, для сбора функциональных данных – эхо-планарная последовательность. Препроцессинг данных фМРТ был проведен с помощью программного пакета SPM12.

Используя маску статистической параметрической карты (СПК) зон активации с использованием в качестве модели ФГО FIR (finite impulse response) и маску первичной моторной и зрительной коры, мы аппроксимировали усредненный временной сигнал из каждой зоны с помощью разницы двух гамма распределений и получили персонализированные ФГО. В результате использования персонализированной ФГО удалось выявить те участки активности головного мозга, которые не были зафиксированы, используя каноническую модель ФГО: дополнительная моторная область, задняя теменная кора и первичная соматосенсорная кора, а также дополнительные зоны зрительной коры.

Применение персонализированного подхода к оценке гемодинамической активности головного мозга при анализе данных фМРТ позволяет увеличить чувствительность обнаружения активации областей коры головного мозга. Авторы благодарят Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию.

### ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМЫХ ГАНГЛИОЗИДОВ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ НЕЙРОНОВ СА1 РАЙОНА ГИППОКАМПА ПРИ ДВУХСОСУДИСТОЙ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС

Аврова Д. К.\*, Баюнова Л. В., Захарова И. О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: avrovacat@mail.ru

Ганглиозиды представляют собой сложные гликофинголипиды, содержание которых особенно высоко в нервных клетках мозга. При действии на нейроны, находящиеся в неблагоприятных условиях, ганглиозиды повышают их жизнеспособность. При интраназальном введении они попадают непосредственно в мозг, однако такой способ практически не применялся. Нет данных о том, оказывают ли ганглиозиды при интраназальном введении нейропротекторный эффект на нейроны мозга при глобальной ишемии переднего мозга. **Целью настоящего исследования** является изучение способности очищенного препарата ганглиозидов мозга быка при интраназальном введении предотвращать гибель нейронов СА1 района гиппокампа при двухсосудистой ишемии переднего мозга крыс. **Материалы и методы исследования:** двухсосудистую ишемию переднего мозга вызывали у самцов крыс линии Вистар путем пережатия каротидных артерий на 13 мин в сочетании со снижением артериального давления. Реперфузию мозга с ежедневным введением ганглиозидов (дозировка бмг/кг) проводили в течение 7 дней, восстанавливая кровоток и возвращая отобранную кровь. Определение числа живых нейронов в СА1 районе гиппокампа проводили, окрашивая срезы мозга по Нисслю. Подсчитывали количество живых нейронов на участке зоны интереса длиной 300 мкм. **Результаты показывают,** что число живых нейронов в зоне интереса составляет  $22.1 \pm 4.3$  у ложнооперированных крыс, у крыс с ишемией и реперфузией (ИР) оно снижалось до  $11.3 \pm 7.1$  ( $p < 0.001$ ), а у ИР крыс, получавших ганглиозиды, оно повышалось до  $18.9 \pm 4.5$  ( $p < 0.001$ ). Каждая группа состояла из 3 животных, в каждой проводилось более 130 определений количества нейронов. Полученные данные свидетельствуют о снижении количества

живых нейронов в CA1 районе гиппокампа у крыс, перенёсших ИР переднего мозга, и о способности интраназально введённых ганглиозидов, значительно увеличивать число выживших клеток, предотвращая гибель примерно 70 % нейронов.

*Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ ГИППОКАМПА КРЫС ЛИНИИ КМ**

Александрова Е. П. \*, Ивлев А. П., Черниговская Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: aleksandrova.e.p@iephb.ru

**Введение.** Одной из актуальных моделей развития эпилептических состояний является киндлинг, когда при повторных раздражениях эпилептиформная активность распространяется на соседние области мозга. Крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) предрасположены к рефлекторной аудиогенной эпилепсии и демонстрируют признаки височной эпилепсии в результате киндлинга. Височная эпилепсия обусловлена морфологическими и биохимическими изменениями в гиппокампе. Возрастные нарушения в глутаматергической системе при развитии лимбической эпилепсии в настоящее время изучены недостаточно.

**Методы.** В качестве модели использовали крыс линии КМ. Для изучения вклада наследственной эпилепсии в возрастные нарушения глутаматергической передачи в гиппокампе мы сравнивали старых (16-18 месяцев) крыс КМ с контрольными крысами линии Вистар того же возраста. Для изучения влияния старения на нарушения глутаматергической системы в следствие киндлинга мы сравнивали старых наивных и киндлингованных в старости крыс. Аналогичным образом мы проанализировали изменения у старых крыс через 7 месяцев после киндлинга. Анализ проводился иммуногистохимически и методом вестерн-блот.

**Результаты и обсуждение.** У молодых крыс КМ, по сравнению с родительской линией Вистар снижена экспрессия белков, участвующих в глутаматергической передаче. Это различие сохраняется у 18-ти месячных крыс этих групп. С другой стороны, активность глутаматергических клеток гиппокампа повышена у молодых и у старых КМ, как показал анализ фактора активации нейронов pERK1/2 в гиппокампе. У старых крыс линии КМ экспрессия p-Erk1/2 представлена шире и сопряжена с повышением уровня транскрипционного фактора активности FRA-1. Ранее мы показали, что киндлинг приводит к нарушениям на всех уровнях глутаматергической передачи в гиппокампе, начиная с транскрипционных факторов активации нейронов, ферментов синтеза и везикулярных транспортеров глутамата и заканчивая рецепторами глутамата. Старение усугубляет эффекты киндлинга: активируется большее число глутаматергических клеток. В то же время у наивных и у киндлингованных старых крыс КМ через 7 месяцев после аудиогенных судорог уровни большинства белков, отвечающих за выброс глутамата, не отличаются. В целом полученные данные позволяют предположить, что генетическая предрасположенность к рефлекторной эпилепсии усугубляет нарушения на глутаматергической системе в стареющем гиппокампе.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00101.*

### **РОЛЬ HCN-КАНАЛОВ В ГЕНЕРАЦИИ ЭПИЛЕПТОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТИ В ЭНТОРИНАЛЬНОЙ КОРЕ В МОДЕЛИ ОСТРОГО СУДОРОЖНОГО СОСТОЯНИЯ *IN VITRO***

Амахин Д. В. \*, Синяк Д. С., Соболева Е. Б., Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: dmitry.amakhin@gmail.com

Эпилепсия – неврологическое нарушение, характеризующее возникновением спонтанных приступов аномальной активности нейронов. Клеточные механизмы, лежащие в основе подобной активности, изучены недостаточно. Известно, что HCN-каналы в значительной степени влияют на возбудимость нейронов, а уровень их экспрессии может снижаться в ходе эпилептогенеза. Целью данной работы является исследовать роль HCN-каналов в генерации эпилептиформных разрядов в 4-аминопиридиновой модели *in vitro*.

Работа проводилась на переживающих срезах энторинальной коры и гиппокампа крыс. Использовался метод патч-кламп в конфигурации «целая клетка». Осуществлялась регистрация мембранного потенциала пирамидных нейронов глубоких слоев энторинальной коры, совмещенная с регистрацией внеклеточной концентрации ионов калия с помощью ион-селективного электрода. Фармакологическая блокада HCN-каналов осуществлялась при помощи ZD-7288 (25  $\mu$ M). Эпилептиформная активность в срезе вызывалась добавлением в перфузирующий раствор 4-аминопиридина и снижения в нем концентрации ионов магния. Это приводило к возникновению залпов синхронизованной активности нейронов длительностью около минуты, подобным иктальным разрядам (ИР) при эпилепсии.

Применение антагониста HCN-каналов увеличивает входное сопротивление нейронов энторинальной коры, повышает их возбудимость, а также значительно увеличивает частоту ИР и приводит к изменению динамики мембранного потенциала нейронов во время ИР. Обычно, после окончания ИР мембранный потенциал нейрона продолжает снижаться еще в течение нескольких десятков секунд, что обусловлено остаточной гиперактивностью натрий-кали-



еюй АТФазы. В условиях блокады HCN-каналов, минимум мембранного потенциала после ИР достигался гораздо раньше, чем в контрольных условиях. Блокада HCN-каналов также приводит к увеличению расхождения между динамикой внеклеточной концентрации ионов калия и динамикой мембранного потенциала в паузу между ИР. Поскольку HCN-каналы обуславливают часть проницаемости мембраны нейрона для ионов натрия, подобное поведение может быть объяснено более быстрой инактивацией натрий-калиевой АТФазы после окончания ИР, вызванное уменьшившимся входом ионов натрия в клетку.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что нормальная работа HCN-каналов способствует поддержанию активности натрий-калиевой АТФазы в паузах между ИР, что обуславливает проэпилептический эффект ZD-7288.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00416.*

### **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА В ГИППОКАМПЕ КРЫС: ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА**

Аниол В. А.\*, Степаничев М. Ю., Лазарева Н. А., Гуляева Н. В.

*Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: aniviktor@yandex.ru

Старение мозга связано с прогрессирующим снижением способностей к обучению, памяти, внимания, принятия решений и сенсорного восприятия. Возрастные когнитивные нарушения могут быть связаны со снижением функциональных возможностей гиппокампа. Эта область мозга необходима для обучения и памяти, и нейрогенез, происходящий в субгранулярной зоне зубчатой извилины на протяжении всей жизни, может быть ключевым фактором, опосредующим функции гиппокампа.

Мы исследовали, связаны ли возрастные изменения нейрогенеза гиппокампа с нарушениями обучения и памяти. Четырех- и 24-месячных крыс обучали находить скрытую платформу в водном лабиринте. Хотя старшая группа показала большую задержку при поиске на платформе по сравнению с младшей группой, обе группы усвоили задачу. Однако плотность пролиферирующих (PCNA-позитивных), дифференцирующихся (Dcx-позитивных) и новых нейронов (заранее меченых BrdU-позитивных) в гиппокампе старых крыс была значительно ниже, чем у молодых. Это ингибирование нейрогенеза могло быть связано с повышенной локальной продукцией оксида азота, поскольку плотность нейронов, экспрессирующих нейрональную NO-синтазу, была выше в гиппокампе старых животных.

Таким образом, можно предположить, что возрастное снижение нейрогенеза в гиппокампе, опосредуемое локальной нитергической регуляцией, не связано напрямую с пространственным обучением у старых крыс.

### **СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТА ВОДОРАСТВОРИМЫХ И ФОТОАКТИВИРУЕМЫХ ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ**

Байнаев-Мангилев Н. П.<sup>1,\*</sup>, Карогодина Т. Ю.<sup>1</sup>, Вечкапова С. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск*

<sup>2</sup>*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, г. Новосибирск*

\*e-mail: n.bainaev@g.nsu.ru

Оксид азота (NO) – уникальный нейротрансмиттер, способный проникать сквозь клеточные мембраны, являясь одновременно внутри- и межклеточной сигнальной молекулой и участвующий в процессах синаптической передачи и формировании долговременной памяти. С другой стороны, NO вовлечён развитие ряда патологий, поэтому актуальным является изучение механизмов его влияния на синаптическую пластичность, в частности, в гиппокампе. Перспективным методом для экспериментального исследования такого влияния может стать таргетная доставка с использованием фотодоноров NO. В данной работе мы сравнили влияние водорастворимого и фотоактивируемых доноров NO на электрическую активность нейронов поля CA1 гиппокампа мышей.

Срезы гиппокампа получали от двухмесячных самцов мышей линии C57Bl/6, затем помещали в камеру, где они инкубировались в циркулирующем аэрируемом физиологическом растворе, сходным по составу со спинномозговой жидкостью мыши. Стимулирующие электроды позиционировали в stratum radiatum (около сочленения CA1 и CA2 полей гиппокампа) на коллатералах Шаффера. Популяционные спайки (п-спайки) регистрировали электродом от тел пирамидных нейронов в stratum rugamidalis поля CA1. Стимуляцию проводили импульсом прямоугольной формы 300 мкс 1 раз минуту.

В ходе исследования использовались три донора NO: водорастворимый донор нитропруссид натрия (SNP), NOD550 (фотодонор, активируемый ультрафиолетом) и BODIPY-NOD-2 – новый фотодонор NO, разработанный в лаборатории ОДБС ФФ НГУ, активируемый в области 517 нм. Облучение NOD550 проводилось светодиодом с длиной волны 370 нм (ConvoyS2+, China), BODIPY-NOD-2-520 нм (EC Buying 1 W High Power LED, China), SNP не облучался. Также был оценен выход NO с целью определения оптимальной концентрации каждого донора в электрофизиологических экспериментах. Образование NO регистрировалось по спектрам флуоресценции селективного зонда на NO – DAR-2. Спектры флуоресценции получены с помощью спектрофлуориметра RF-6000 (Shimadzu,

Japan).

В ходе экспериментов наблюдалось сильное снижение амплитуды п-спайка при добавлении доноров SNP (10 и 5 мМ) и NOD550 (12 мМ), а при использовании BODIPY-NOD-2 (10 мМ) – незначительное увеличение.

Таким образом, в ходе данной работы было показано, что доноры NO, как водорастворимый, так и фотоактивируемый, в больших концентрациях вызывают сильное снижение п-спайка и выступают в качестве ингибиторов электрической активности нейронов.

### **ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ МИКРОГЛИИ Iba-1 И ПРОТЕАЗЫ АПОПТОЗА КАСПАЗЫ-3 В МОЗГЕ КРЫС ПРИ ИНДУКЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ**

Баннова А. В. \*, Шишкина Г. Т., Ланшаков Д. А., Сухарева Е. В., Дыгало Н. Н.

*ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: anitik@bionet.nsc.ru

Активация микроглии и гибель клеток часто сопутствуют нейровоспалению при травматических и ишемических повреждениях мозга, болезнях Альцгеймера и Паркинсона. Вместе с тем не ясно, зависят ли активация микроглии и гибель клеток от структуры мозга, продолжительности, интенсивности и локализации провоспалительного стимула. Для поиска ответов на эти вопросы в работе использовали классический индуктор нейровоспаления – липополисахарид (ЛПС), который вводили взрослым крысам периферически (внутрибрюшинно; в/б) или центрально (в стриатум). После воздействий в отделах головного мозга методом вестерн-блота определяли экспрессию маркерного белка активированной микроглии Iba-1 и активной протеазы апоптоза каспазы-3. Центральное введение ЛПС (30 мкг; однократно) увеличивало через сутки уровень Iba-1 в стволе мозга и гиппокампе, а через 3 месяца признаки активации микроглии наблюдались также в префронтальной коре, миндалине, среднем мозге, сохранялись в стволе, но не гиппокампе. ЛПС (в/б; 500 мкг/кг) не влиял на экспрессию Iba-1 в структурах мозга после однократного или повторяющихся каждые 2 дня в течение недели воздействий, но повышал в них уровень этого белка при увеличении режима повторных введений до двух недель. После однократного в/б введения ЛПС в более высокой дозе (5000 мкг/кг), уровень Iba-1 был повышен в префронтальной коре и стволе через неделю и через 3 месяца возвращался к базальным значениям. Наиболее заметные изменения уровня активной каспазы-3 обнаружены через сутки после обоих способов введения ЛПС. Однако, если уровень каспазы-3 снижался в стволе и миндалине после центрального введения, указывая на возможные механизмы подавления апоптоза в этих структурах, то, напротив, уровень протеазы был увеличен в среднем мозге после в/б введения, и в префронтальной коре и стриатуме после центрального введения ЛПС, свидетельствуя об индукции в них гибели клеток. В целом, полученные результаты наводят на мысль о возможном участии активированной микроглии на ранних этапах нейровоспаления в проявлении как очевидно защитных механизмов, наиболее выраженных в стволовой части мозга, так и про-апоптотных процессов в более ростральных отделах головного мозга.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 20-64-47013.*

### **ИНГИБИРОВАНИЕ АМРА РЕЦЕПТОРОВ ФЕНИТОИНОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ**

Барыгин О. И. \*, Жигулин А. С., Дронь М. Ю.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: oleg\_barygin@mail.ru

Противосудорожные препараты действуют на различные мишени в организме, одной из которых являются ионотропные глутаматные рецепторы. В данной работе мы осуществили скрининг широкого спектра антиконвульсантов на активность по отношению к кальций-проницаемым и кальций-непроницаемым АМРА рецепторам, а также исследовали молекулярные механизмы действия активных соединений.

Эксперименты проводились на изолированных нейронах мозга крыс линии Вистар с помощью метода фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка». Действие лигандов на кальций-непроницаемые АМРА рецепторы изучалось на пирамидных нейронах зоны CA1 гиппокампа, а на кальций-проницаемые АМРА рецепторы – на гигантских холинергических интернейронах стриатума. Потенциал фиксации был –80 мВ.

Ламотриджин, карбамазепин, леветирацетам, фелбамат, топирамат, габапентин, тиагабин, вигабатрин, примидон и этосуксимид не оказывали сильного действия на АМРА рецепторы (ИК50 > 300 мкМ). Напротив, фенитоин ингибировал оба основных подтипа АМРА рецепторов, будучи более активным по отношению к кальций-непроницаемым АМРА рецепторам (ИК50 = 30±4 мкМ), по сравнению с кальций-проницаемыми (ИК50 = 250±60 мкМ). Действие фенитоина ослаблялось при увеличении концентрации агониста, но не было конкурентным. Все основные черты молекулярного механизма действия на АМРА рецепторы фенитоина совпадали с таковыми пентобарбитала – блокатора поры канала кальций-непроницаемых АМРА рецепторов – отличая эти два соединения от классических конкурентных антагонистов, аллостерических антагонистов и блокаторов поры канала, селективных по отношению к кальций-проницаемым АМРА рецепторам. Обнаруженное нами сходство фенитоина и пентобарбитала открывает дорогу к разработке нового класса антагонистов кальций-непроницаемых АМРА рецепторов.

На следующем этапе нами был протестирован ряд производных фенитоина на активность по отношению к кальций-непроницаемым AMPA рецепторам. Активность большинства из них с изменениями как в центральном гидантоиновом кольце, так и в боковых фенильных радикалах, была существенно снижена по сравнению с фенитоином. Это свидетельствует в пользу важности обоих этих структурных компонентов для высокой активности по отношению к AMPA рецепторам. Для более точной характеристики фармакофора необходимы дальнейшие структурно-функциональные исследования.

*Финансовая поддержка: гранты Российского фонда фундаментальных исследований № 16-04-01080 и № 20-34-90039, средства Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г. на создание и развитие НЦМУ «Павловский центр»).*

### **ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ В ВИСОЧНОЙ ДОЛЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ ПРИ АУДИОГЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

Биджиев А. З.<sup>1,\*</sup>, Лисенкова Д. А.<sup>2</sup>, Нужнова А. А.<sup>2</sup>, Ивлев А. П.<sup>2</sup>, Куликов А. А.<sup>2</sup>, Бажанова Е. Д.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский НИИ Эпидемиологии и Микробиологии им. Пастера, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт Эволюционной Физиологии и Биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

\*e-mail: bj09@mail.ru

Трансмембранный рецептор Fas, также известный как CD95 или Apo-1, играет ключевую роль в регуляции апоптоза. Fas и FasL (CD178) являются частью сигнального пути, который активирует программируемую клеточную гибель. p65 (RelA) и p105 – субъединицы транскрипционного фактора Nf-kB, участвующего в регуляции иммунного ответа, воспаления и выживания клеток. p65 играет роль в активации целевых генов Nf-kB в ответ на различные стимулы, такие как цитокины, бактериальная или вирусная инфекция и окислительный стресс. p105 вовлечен в регуляцию активности Nf-kB, выступая в качестве предшественника для p50. Цель работы – исследование экспрессии провоспалительных и проапоптозных белков в височной доле головного мозга крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) при аудиогенной стимуляции судорожных припадков. Одной из задач работы была оценка базового уровня экспрессии исследуемых белков в височной доле крыс КМ в сравнении с данными показателями у крыс Вистар. Определяли экспрессию белков FasL, Fas, Nf-kB p65 и p105 (Вестерн блоттинг, иммуногистохимия). Аудиогенная стимуляция судорожных припадков крыс КМ проводилась в стеклянной камере (9кГц, 50дБ) в течение 7 дней с видеофиксацией припадков. Забор материала осуществляли через 7 дней покоя. Результаты показали повышенный базовый уровень экспрессии белков FasL, Fas и Nf-Kb p65 в белом веществе височной доли головного мозга у крыс КМ по сравнению с Вистар. Однако экспрессия p65 в коре височной доли была снижена у крыс КМ в сравнении с крысами Вистар. Белки FasL и Fas, p105 в коре у обеих линий крыс не показали значимых различий. После 7-дневной аудиогенной стимуляции крыс КМ наблюдалось снижение экспрессии p65 в коре височной доли, но не в белом веществе. Различий в уровне экспрессии FasL и Fas в коре и белом веществе не наблюдалось. Таким образом, можно предположить, что увеличение экспрессии FasL и Fas в белом веществе интактных крыс КМ, по сравнению с Вистар, может вести к активации иммунных клеток, демиелинизации и апоптозу. Вероятно, крысы линии КМ имеют генетически обусловленную склонность к развитию воспалительных процессов, которая снижает порог для активации экспрессии белков апоптозного пути.

*Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **КЛЕТочНАЯ МОДЕЛЬ COVID-19 И ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ БЕЛКА УВ1**

Бобкова Н. В.\*, Ковалев В. И., Жданова Д. И., Чаплыгина А. В.

*Институт биофизики клетки – обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН, г. Пущино*

\*e-mail: nbobkova@mail.ru

Недавно ВОЗ объявил об окончании пандемии коронавирусной инфекции, жертвами которой стали 20 млн. человек. Однако, никто не гарантирует возможность новой вспышки, поскольку за последние 23 года мир уже пережил три подобных заболевания, и в каждом случае вирус использовал рецептор ACE2 для своего внедрения в клетку хозяина, снижая его концентрацию. Важно отметить, что при этом происходит нарушение баланса двух ветвей ренин-ангиотензиновой системы, регулятором которого и является ACE2. Для пациентов с болезнью Альцгеймера (БА), у которых заболевание протекало очень тяжело и часто имело летальный исход, также характерно снижение плотности ACE2 на мембранах нейронов и астроглии, а вирус SARS-COV-2 вызывал дальнейшее его падение. Прежде всего, необходимо было понять, может ли ослабление активности этого фермента потенцировать нейродегенеративный процесс в мозге при БА. Для этого в работе с помощью специфического блокатора ACE2 рецептора MLN создавался дефицит ACE2 в первичной гиппокампальной культуре 5XFAD мышей – клеточной модели БА, моделируя условия в мозге больных БА при заражении SARS-COV-2, и затем исследовалась эффективность нейропротек-

торного белка YB1 в условиях его введения в среду культивирования до или после MLN. Блокада ACE2 рецептора вызвала драматические последствия в виде падения клеточной плотности и изменения структуры самих клеток с резким сокращением длины и плотности распределения нейритов и синаптических контактов, появлением клеток с одновременной иммунореактивностью к GFAP и MAP2. При использовании YB1 в качестве примиряющего агента нивелировалась разрушительная роль блокады ACE2 рецепторов: На фоне высокой экспрессии MAP2 в большинстве нейронов восстанавливалась и астроцитарная сеть. При использовании YB-1 после блокатора ACE2 рецепторов наблюдалась стимуляция роста нейритов без увеличения клеточной плотности, а также активация астроглии и значительное восстановление структуры трансгенных культур. Мы предполагаем, что YB1, стимулируя сборку микро-трубочек, способен эффективно восстанавливать поврежденный цитоскелет и тем самым оказывать протективное действие. В отличие от существующих моделей COVID-19 на трансгенных мышах со встроенным геном ACE2 человека и использующих введение в глаз вирусных частиц, наша клеточная модель не требует специальных условий для работы, но позволяет проводить тестирование препаратов. YB1 способен защитить трансгенную нейрональную культуру – модель БА даже в условиях патологической блокады ACE2 рецепторов.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРИ ИНДУКЦИИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕСТРОЕК В НЕЙРОНАХ И ГЛИИ

Бородинова А. А. \*, Белецкий А. П., Лапина А. Е., Балабан П. М.

*Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: borodinova.msu@mail.ru

При исследовании функций мозга в норме и при нейропатологиях отдельное внимание уделяется эпигенетическим перестройкам, контролирующим доступность определенных участков генов для регуляторных молекул. Характер экспрессии генов во многом зависит от уровня ацетилирования гистонов, определяемого работой двух групп ферментов, гистонацетилтрансфераз и гистодацетилаз.

В нашей работе исследовали транскрипционную активность генов на модели первичной культуры нейронов крысы с помощью NGS секвенирования. Для оценки изменения экспрессии генов при индукции эпигенетических перестроек культуры кортикальных нейронов в возрасте двух недель инкубировали с ингибитором гистонацетилаз трихостатином А (TSA). Далее суммарную РНК выделяли и использовали для подготовки библиотек и последующего РНК-секвенирования.

В ходе биоинформатической обработки данных и GO-анализа списков дифференциально экспрессированных генов было установлено, что экспрессия группы генов, связанных с биосинтезом и сигналингом холестерина, может регулироваться эпигенетически. Полученные данные были подтверждены экспериментально в культурах нейронов с помощью количественного ПЦР на выборочные гены, кодирующие ферменты синтеза (*Lss*, *Mvd*) и рецепторы холестерина (*Vldlr*, *Ldlr*). Поскольку в мозге основную долю холестерина синтезируют астроциты, мы поставили аналогичные эксперименты в смешанных глиальных культурах, однако не обнаружили значимых различий в экспрессии генов.

Ранее было показано, что астроциты способны перепрограммировать молекулярные процессы в нейронах посредством выделения пула регуляторных микроРНК в составе липопротеиновых частиц (Li et al., 2021). Мы проверили, могут ли обнаруженные нами изменения экспрессии метаболических генов в культурах нейронов быть опосредованы веществами, выделяемыми глией. Для этого с помощью TSA индуцировали перестройки хроматина в глиальных культурах, затем переносили культуральную среду к нейронам. Результаты пилотных экспериментов демонстрируют снижение экспрессии генов *Mvd* и *Lss*, кодирующих ферменты синтеза холестерина в культурах нейронов.

Таким образом, мы показали, что экспрессия генов, связанных с метаболизмом холестерина, может регулироваться эпигенетически в нейронах, но не в глиальных клетках. По-видимому, триггером для снижения экспрессии ферментов синтеза холестерина являются регуляторы, выделяемые астроцитами при индукции эпигенетических перестроек, что подчеркивает важность исследования нейроглиальных взаимодействий.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00408-П.*

### IN VIVO ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОНОВ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ МЫШИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИИ MINISCOPE

Буков Г. А.<sup>1\*</sup>, Герасимов Е. И.<sup>1</sup>, Пчицкая Е. И.<sup>1</sup>, Власова О. Л.<sup>1</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Юго-Западный медицинский центр Техасского университета, Даллас, Техас, США*

\*e-mail: bukov.georgiy@gmail.com

Визуализация активности нейронов головного мозга на *in vivo* уровне является одной из важнейших задач нейробиологии. Информация об изменениях, происходящих в нейронных сетях головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера, полученная с помощью современных технологий, может

показывать нарушения в нейронных связях на ранних стадиях заболевания. Одним из новейших методов получения данных об активности нейронов *in vivo* является метод миниатюрной флуоресцентной микроскопии, позволяющий прижизненно регистрировать возбуждение в нейронных сетях мозга с их последующим анализом (Gerasimov et al., 2020). Miniscope (Минископ, миниатюрный флуоресцентный микроскоп) позволяет работать со свободно передвигающимися лабораторными животными, и это выгодно отличает его от других методов визуализации *in vivo*, в первую очередь двухфотонной микроскопии.

В данной работе впервые производились инъекции аденоассоциированного вируса, переносящего ген флуоресцентного кальций-чувствительного белка GCaMP6f в область соматосенсорной коры головного мозга (AP -2.1, ML +2.1, DV -0.05;) мышей 3-месячного возраста линии C57BL/6J с последующей установкой прозрачного краниального окна размером 3x3 мм над местом введения вируса, и через 4 недели поверх этого краниального окна устанавливался и закреплялся Baseplate для фиксации и удержания Miniscope v4 над покровным стеклом для регистрации изменения уровня кальция.

В будущих исследованиях такая комбинация введения аденоассоциированного вируса, переносящего ген белка GCaMP6f в область соматосенсорной коры головного мозга и установки прозрачного стеклянного краниального окна над соматосенсорной корой для установки Miniscope v4 будет производиться на мышах 3-месячного возраста линии 5xFAD с моделью болезни Альцгеймера для сравнения активностей нейронных сетей соматосенсорной коры головного мозга у свободно передвигающихся мышей дикого типа и мышей линии 5xFAD и выявления различий в функционировании этих нейронных сетей. По мере реализации этих исследований, полученные с помощью метода Miniscope v4 данные об активности нейронов соматосенсорной коры головного мозга у мышей дикого типа (линия C57BL/6J) и трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера линии 5xFAD найдут применение при сравнении состояния нейронных сетей соматосенсорной коры головного мозга в различных поведенческих тестах и при тестировании потенциальных терапевтических агентов нового поколения.

*Финансовая поддержка: грант № 22-15-00049.*

### **ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ИНСУЛИНА НА СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ В ПОЛЕ CA1 ГИППОКАМПА МЫШИ**

Вечкапова С. О. \*, Проскура А. Л., Ратушняк А. С.

*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных технологий, г. Новосибирск*

*\*e-mail: svetavech@yandex.ru*

Инсулин синтезируется поджелудочной железой и проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер. Рецепторы инсулина (ИР) экспрессируются в его различных отделах, в частности на постсинаптической части нейронов. Церебральный инсулин влияет на формирование памяти, реализацию высших когнитивных функций. Центральная инсулинорезистентность сопровождается когнитивными нарушениями, и даже рассматривается как сахарный диабет 3 типа. Данное исследование направлено на поиск молекулярных механизмов реализации эффектов инсулина на процессы синаптической пластичности в гиппокампе.

На переживающих срезах гиппокампа двухмесячных самцов мышей линий C57Bl/6 была проведена серия электрофизиологических экспериментов по стандартной методике. Стимуляция коллатералей Шаффера и регистрация вызванных популяционных спайков (п-спайков) пирамидных нейронов поля CA1 производились с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных солевым раствором. Для реконструкции межмолекулярных взаимодействий в сигнальном пути инсулина использовалась технология GeneNet (РОСПАТЕНТ № 990006 от 15.02.1999).

Для оценки вклада инсулина на развитие долговременной потенциации (ДВП) срезы перфузировали физиологическим раствором с добавлением 10 нМ инсулина в течение 30 мин. Контрольную группу срезов перфузировали стандартным раствором. Затем в обеих группах проводили тетанизацию коллатералей Шаффера с помощью электрической стимуляции в течение 1 с частотой 100 Гц стимулом, при котором амплитуда п-спайков не превышала 50% от максимальной. Стимул такой же амплитуды использовали для записи ответов после тетанизации. Было показано, что преинкубация срезов с инсулином снижает амплитуду п-спайков после тетанизации относительно контрольной группы.

С использованием визуализационной модели (<http://www.mgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenet/viewer/AMPA.html>) был проведен анализ вклада сигнального пути ИР в регуляцию синаптической пластичности в поле CA1 гиппокампа и реконструкция межмолекулярных взаимодействий, направленных на снижение синаптической эффективности в присутствии инсулина. Сигнальный каскад ИР запускается в присутствии активных форм кислорода, демонстрирует его протекторный эффект.

Таким образом, показано, что инсулин снижает синаптическую эффективность во время развития ДВП, возможно, выступая таким образом защитным фактором в зонах высокой метаболической активности синаптической сети.

*Финансовая поддержка: базовый проект фундаментальных исследований 122010800028-4 (ЕГИСУ).*

## ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ФОРМИРОВАНИЕ УСЛОВНО-РЕФЛЕКТОРНОГО ЗАМИРАНИЯ У КРЫС

Винарская А. Х.\*; Зюзина А. Б., Балабан П. М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

\*e-mail: aliusha1976@mail.ru

Известно, что в центральной нервной системе оксид азота (NO) принимает участие в различных физиологических процессах, таких как обучение, формирование памяти, ее консолидации и реконсолидации, он задействован в механизмах боли, стресса и многих других важных молекулярных процессах. NO играет ключевую роль в синаптической пластичности, а ее участие в формировании долговременной потенциации неоднократно показано, как для пресинапса, так и для постсинапса. Участие NO в различных формах долговременной синаптической пластичности и долговременной памяти, как у беспозвоночных, так и у позвоночных животных давно изучается и привлекает интерес исследователей.

В настоящей работе мы исследовали участие NO в процессе формирования и угашения условно-рефлекторной обстановочной памяти страха у самцов и самок крыс линии Wistar. Животные обучались в один сеанс. Первый этап обучения состоял из 120-секундного исследовательского периода. Далее следовали два электрокожных раздражения, которые предъявлялись животному через решетку пола (1с, 0.6мА). На завершающем этапе обучения животному предоставлялся 30-с исследовательский период, во время которого происходит формирование измененного поведения. Опытным животным внутрибрюшинно вводили неспецифический ингибитор NO-синтазы L-NAME (0.03 г/кг), тогда как контрольные группы получали инъекцию физиологического раствора.

Первое тестирование проводили спустя 24 часа. Животные всех групп демонстрировали достоверное увеличение замирания при предъявлении условного контекста, различий между группами не наблюдалось. Однако при повторных тестированиях (через 24 часа), опытная группа самок с L-NAME, показала достоверно снижение уровня замирания, что свидетельствует об угасании условно-рефлекторной памяти страха. В опытной группе самцов наблюдалась только тенденция к ослаблению памяти. В обеих контрольных группах, как среди самок, так и среди самцов, наблюдался достоверно высокий процент замирания, свидетельствующий о стабильности выработанной памяти. В заключении, введение блокатора NO-синтазы при обучении не повлияло на формирование памяти, однако, полученные данные продемонстрировали участие NO в процессе угашения долговременной условно-рефлекторной памяти страха у крыс.

## ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ НЕЙРОНОВ У ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВЫРАБОТКИ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА: РОЛЬ СЕРОТОНИНА И ОКСИДА АЗОТА

Гайнутдинов Х. Л.<sup>1,\*</sup>, Андрианов В. В.<sup>1</sup>, Богодвид Т. Х.<sup>1,2</sup>, Винарская А. Х.<sup>3</sup>, Головченко А. Н.<sup>1</sup>, Дерябина И. Б.<sup>1</sup>, Муранова Л. Н.<sup>1</sup>, Силантьева Д. И.<sup>1</sup>, Шихаб А. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Поволжский университет физической культуры, спорта и туризма, г. Казань

<sup>3</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

\*e-mail: kh\_gainutdinov@mail.ru

**Введение.** В последние годы появилось достаточное количество экспериментальных результатов, свидетельствующих о мембранных коррелятах обучения, которые показывают корреляцию поведенческих результатов обучения с возбудимостью нейрона. Важную роль для формирования долговременной памяти играют процессы нейромодуляции. Поэтому, исходя из анализа рассмотренных работ, мы провели исследование изменений возбудимости премоторных интернейронов виноградной улитки ЛПаЗ и ППаЗ при выработке у нее условных оборонительных рефлексов и воздействий на системы серотонина (5-)НТ и оксида азота (NO).

**Методы исследования.** Исследования проводились на взрослых улитках *Helix lucorum*. Производили выработку 3-х видов условного оборонительного рефлекса: 1) на постукивание по раковине; 2) на обстановку; 3) аверзии на пищу. Измерения электрических характеристик проводили интернейронов ЛПаЗ и ППаЗ. Регистрировали мембранный потенциал покоя— $V_m$  и порог генерации потенциала действия— $V_t$  (пороговый потенциал). Исследовали также влияние предварительных инъекций животным перед сессиями обучения серотонина, донора NO и блокатора его синтеза L-NAME.

**Результаты.** Было найдено достоверное снижение  $V_m$  и  $V_t$  исследованных нейронов при выработке всех этих условных оборонительных рефлексов. Показано снижение  $V_m$  и  $V_t$  нейронов у животных, получавших инъекции серотонина, и у животных после выработки условного оборонительного рефлекса на постукивание по раковине с предварительными ежедневными инъекциями серотонина. Показано снижение  $V_m$  и  $V_t$  нейронов уже на самом начальном этапе выработки условного рефлекса аверзии на пищу.

**Заключение.** Полученные результаты совместно с данными литературы позволяют говорить о существовании неспецифических мембранных коррелятов обучения, при которых происходит повышение возбудимости ключевых нейронов.

Работа поддержана Программой стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

**АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ НЕЙРОННОЙ СЕТИ ГИППОКАМПА НА *IN VIVO* УРОВНЕ  
МЕТОДОМ МИНИАТЮРНОЙ ФЛУОРЕСЕЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ**

Герасимов Е. И.<sup>1,\*</sup>, Митенев А. В.<sup>1</sup>, Пчицкая Е. И.<sup>1</sup>, Чуканов В. С.<sup>1</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский Политехнический университет им. Петра Великого, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Департамент физиологии Даллаского медицинского центра, Даллас, Техас, США

\*e-mail: evgeniigerasimov1997@gmail.com

Нейронная сеть гиппокампа поддерживает высшие функции центральной нервной системы, играя неотъемлемую роль в процессах обучения, формирования памяти и ее воспоминания. Для оценки стабильности нейронной сети гиппокампа в данной работе был использован метод регистрации нейронной активности *in vivo* – минископ. Метод миниатюрной флуоресцентной микроскопии дает исследователям возможность регистрировать активность сотен нейронов одновременно у мышей в свободном движении. Он обеспечивает возможность определять состояние различных отделов мозга в различных условиях без каких-либо ограничений в передвижении мышей благодаря своему небольшому весу около 3 граммов. Визуализация «активации» нейронов достигается путем экспрессии в нейронах индикаторов, чувствительных к кальцию, например, GCaMPs, изменение флуоресценции которых коррелирует с возбуждением нейрональной клетки. Путем регистрации сетевой активности гиппокампа мышей *in vivo* в одних и тех же условиях в этом исследовании было показано, как различные статистические метрики, описывающие состояние сети, меняются или остаются стабильными изо дня в день, а также общее состояние нейронных цепей гиппокампа после сильного внешнего сдвига. Для этого производилась инъекция вируса AAV-GCaMP6f в гиппокамп 5-месячным диким мышам линии B6SJL, и через 3 недели над областью гиппокампа имплантировалась градиентная линза с последующей фиксацией опорной площадки. Изменения уровня кальция регистрировали с помощью Miniscope v3 в тесте «открытое поле». В качестве внешнего стимула применялось моделирование острого стресса. Состояние нейронной сети гиппокампа регистрировалось сразу после внешнего воздействия, 3 часа и 10 дней после. Количественный анализ осуществлялся разработанным нами программным продуктом «MinianHandler», который находится в свободном доступе. Было установлено, что большинство статистик, описывающих нейронную сеть гиппокампа, значительно увеличиваются сразу после моделирования «острого стресса», например, всплесковая активность ( $p < 0.0001$ ), продолжительность активности нейронной сети ( $p = 0.003$ ), когда коэффициент корреляции Пирсона не отличался в нормальных и стрессовых условиях ( $p = 0.74$ ). Таким образом, минископ с последующим количественным анализом данных представляет собой мощный метод для изучения состояния нейронной сети на *in vivo* уровне.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00049 (ИБ).*

**ДИСФУНКЦИЯ АСТРОЦИТОВ ГИППОКАМПА У ГЕНЕТИЧЕСКИ  
ПРЕДРАСПОЛОЖЕННЫХ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ КРЫС ЛИНИИ  
КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ**

Григорьева Ю. С.<sup>\*</sup>, Наумова А. А., Николаева С. Д., Глазова М. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: y.s.belyaeva@gmail.com

Эпилепсия – одно из наиболее частых неврологических расстройств, которое часто сопровождается склерозом гиппокампа, вызванным значительными изменениями морфологии и функций гиппокампальных астроцитов. При этом затрагиваются все ключевые функции астроцитов, имеющие решающее значение для регуляции возбудимости нейронов. Известно, что у пациентов с височной эпилепсией были обнаружены мутации в генах, регулирующих работу астроцитов. Таким образом, нарушение глиальных функций может быть не только следствием эпилептиформной активности, но и причиной наследственной эпилепсии.

В наших экспериментах в качестве объекта исследования были использованы крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ), генетически предрасположенные к аудиогенной эпилепсии, которые являются адекватной моделью височной эпилепсии у человека (Kulikov et al., 2022). Для выявления наследственных aberrаций мы провели сравнение наивных крыс КМ с крысами Вистар. Чтобы выяснить, обусловлена ли аномалия астроцитов генетически или вызвана эпилептиформной активностью, мы проанализировали астроциты гиппокампа наивных и эпилептизированных крыс КМ. Для выяснения эффектов эпилептогенеза был проведен анализ через 7, 14 и 23 дня аудиогенного киндлинга. Основные маркеры, относящиеся к активности астроцитов, такие как GFAP, ALDH1L1, AQP4, EAAT1/2 и GABAT3, анализировали с помощью вестерн-блоттинга и количественной ПЦР.

Полученные данные показали, что астроциты наивных крыс КМ характеризовались пониженной экспрессией AQP4. Мы предполагаем, что снижение AQP4 в гиппокампе крыс КМ передается по наследству и может опосредовать его судорожную предрасположенность. Известно, что дисфункция AQP4 коррелирует с активацией нейронов, сопровождающей приступы. Анализ эпилептизированных крыс показал, что кратковременный аудиогенный киндлинг (7 дней) влияет только на EAAT1, тогда как длительный киндлинг (14 и 23 дневный) приводит к увеличению экспрессии GFAP и дальнейшему снижению AQP4, что сопровождается резким снижением экспрессии астроцитар-

ных переносчиков ГАМКа и глутамата. Наши данные показали, что развитие эпилепсии у крыс КМ сопровождается нарастанием дисфункции астроцитов.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-24-00342.*

### **СНИЖЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ ФЕБРИЛЬНЫХ СУДОРОГ**

Грифлюк А. В.\* , Постникова Т. Ю., Амахин Д. В., Соболева Е. Б., Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: Griflyuk.AI@mail.ru

Фебрильные судороги (ФС) – распространенное неврологическое нарушение раннего возраста. Как и многие негативные факторы, действующие на ранних стадиях развития, ФС могут привести к различным неврологическим нарушениям. Однако механизмы, которые лежат в основе этих нарушений, изучены недостаточно.

Цель исследования – изучить влияние длительных ФС на свойства пирамидных нейронов гиппокампа крыс разного возраста.

Самцы крыс Вистар в возрасте 10 дней подвергались воздействию высокой температуры окружающего воздуха, что приводило к повышению температуры тела и развитию ФС, которые длились не менее 15 минут. Контрольная группа – животные, которые на аналогичное время были отлучены от самки. На переживающих срезах мозга (400 мкм) животных трех возрастных групп (12, 21 и 55 дней) были изучены биофизические свойства пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа методом патч-кламп в конфигурации «целая клетка». Для оценки базовой синаптической передачи регистрировали пресинаптический популяционный спайк (прПС) и полевой возбуждающий постсинаптический потенциал (пВПСП) в лучистом слое поля СА1 при увеличивающейся силе стимуляции. Методом парной стимуляции исследовали кратковременную синаптическую пластичность. Предрасположенность к судорогам у животных через 2 месяца после ФС оценивали с помощью метода максимальных электрошоковых судорог (МЭШ).

У крыс после ФС не было обнаружено изменений подпороговых мембранных свойств. У животных в возрасте 12 дней после ФС максимальная частота генерации потенциалов действия (ПД) была снижена, а адаптация частоты ПД была менее выражена. У животных в возрасте трех недель наблюдается увеличение амплитуды прПС и уменьшение соотношения вход/выход между амплитудами пВПСП и прПС. У крыс через два месяца после ФС тест МЭШ показал значительное увеличение порога для развития экстензии задних конечностей по сравнению с контрольными животными.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменениях возбудимости нейронов после длительных ФС. Через два дня после ФС наблюдается снижение собственной возбудимости нейронов, а увеличение отношения амплитуд при парной стимуляции указывает на снижение вероятности пресинаптического выброса глутамата. У трехнедельных животных после ФС эффективность синаптической передачи в синапсах СА3-СА1 снижена. Увеличение порога для развития экстензии задних конечностей в тесте МЭШ говорит о сниженной предрасположенности к судорогам у животных через два месяца после ФС.

*Финансовая поддержка: грант № 21-15-00430.*

### **ВЛИЯНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ЭКСПРЕССИЮ NG2 ПРОТЕОГЛИКАНА ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА КРЫСЫ**

Давлетшин Э. Ф.<sup>1</sup>, Шигапова Р. Р.<sup>1,\*</sup>, Сабилов Д. Х.<sup>1</sup>, Тимофеева А. В.<sup>1</sup>, Агеева Т. В.<sup>1</sup>, Мухамедшина Я. О.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, г. Казань*

<sup>2</sup>*Казанский государственный медицинский университет, г. Казань*

\*e-mail: Shigapova.r.r.7@gmail.com

Несмотря на большое количество исследований патогенеза нейротравм, молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе изменчивости фенотипа NG2 глии при травме спинного мозга (ТСМ) на фоне двигательных нагрузок остаются полностью невыясненными. Для оценки влияния двигательной реабилитации на экспрессию NG2 протеогликана был проведен иммуногистохимический анализ спинного мозга в удаленных от эпицентра повреждения участках спинного мозга Th9, Th10, Th11. Для этого крысам опытной группы наносили контузионную ТСМ 1,5 м/с при помощи импактора и проводили двигательную реабилитацию. В качестве маркеров к NG2 экспрессирующим клеткам были использованы антитела к белкам NG2, S100A10, Iba1 и GFAP. Колокализацию NG2 протеогликана и S100A10+, Iba1+ и GFAP+ клеток оценивали количественным подсчетом популяций клеток и при помощи коэффициента Пирсона. Анализ уровня экспрессии мРНК генов *NG2*, *GFAP*, *C3*, *Chat* проводили при помощи ПЦР-РВ. Регистрация показателей М- и Н-волн, моторно-вызванных потенциалов коры головного мозга, а также соматосенсорных вызванных потенциалов проводилась с использованием электроэнцефалографа «Нейрософт». Средняя интенсивность флуоресценции NG2 протеогликана и GFAP в передних рогах спинного мозга была снижена в постреабилитационной группе в области Th9 на 28 сутки. Отсутствие статистически значимых различий при анализе коэффициента Пирсона NG2 продуцирующих GFAP+ клеток в каждой из экспериментальной группе на всех удалениях говорит о преимущественной роли NG2+ микроглии



в ремоделировании приближенной к очагу поражения участке спинного мозга у постреабилитационной группы. Данный факт коррелирует с увеличением концентрации Iba1+ и NG2+/Iba1+ клеток вблизи области повреждения Th9 у крыс на 28 сутки. На расстояниях Th10, Th11 у крыс с реабилитацией количество NG2+/Iba1+ клеток уменьшалось. Увеличение провоспалительных S100A10+ астроцитов на удалении от области травмы прослеживалось как в группе с травмой, так и реабилитацией 28 суток. Экспрессия мРНК генов не претерпевает значимых изменений в сером и белом веществе на всех указанных расстояниях. Анализ амплитуды М-волны в межгрупповых сравнениях показал достоверное повышение значений амплитуды М-ответа на 56 сутки, по сравнению с 28, вне зависимости от проведения реабилитации. Увеличивалась амплитуда Н-ответа на 56 сутки, однако полное восстановление до уровня интактных крыс не наблюдалось. Изменение латентности М- и Н-волн между группами не наблюдалось.

*Исследование выполнено в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-75-00035.*

### **ВЛИЯНИЕ ОВЕРЭКСПРЕССИИ ЛИГАНДА СИГНАЛЬНОГО ПУТИ WNT НА ПОВЕДЕНИЕ И ДОЛГОВРЕМЕННУЮ ПОТЕНЦИАЦИЮ В СИНАПСАХ CA3-CA1 ГИППОКАМПА НА ФОНЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У КРЫС**

Добрякова Ю. В.\*, Герасимов К. А., Корягина А. А., Короткова Т. А., Волобуева Ю. Е., Большаков А. П., Маркевич В. А.

*Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: julkadobr@gmail.com

Холинергическая дисфункция, возникающая в результате дегенерации холинергических нейронов, является одним из компонентов патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний. Сигнальный каскад wnt, являющийся одним из критических в онтогенезе для формирования организма, сохраняет свою роль и в зрелом мозге, выступая в качестве регулятора внутриклеточных процессов и синаптической пластичности. Каскад wnt регулирует активность киназы гликоген синтазы 3-бета, гиперактивация которой приводит к гиперфосфорилированию tau. В работе проанализировали влияние активатора wnt каскада wnt3a в условиях холинергического дефицита, вызванного иммунотоксином 192IgG-сапорин (192-SAP) на долговременную потенцию в синапсах CA3-CA1 гиппокампа и поведенческие показатели у крыс линии Wistar. Для индукции холинергического дефицита животным в медиальную септальную область вводили 192-SAP. Вирусную конструкцию, сверхэкспрессирующую wnt3a или контрольную конструкцию инъецировали билатерально в область CA1 гиппокампа. На фоне введения 192-SAP отметили статистически значимую гибель холинергических нейронов по сравнению с животными из контрольной группы. Эффективность синаптической передачи оценивали по изменению амплитудно-временных характеристик фокальных потенциалов поля CA1 в ответ на стимуляцию вентральной гиппокампальной комиссуры. На фоне введения 192-SAP наблюдали снижение амплитуды долговременной потенции (ДП) по сравнению с показателями у животных, которым вводили конструкцию, несущую wnt3a. В тесте «открытое поле» у крыс с сверхэкспрессией wnt3a наблюдали более высокую частоту выходов в центральную зону арены и увеличение времени пребывания в центре арены по сравнению с животными из других групп. Сенсомоторная координация в тесте «сужающаяся дорожка» у животных, на фоне введения 192-SAP была нарушена. У крыс, которым вводили вирусы для сверхэкспрессии wnt3a, значения поведенческих показателей были сопоставимы со значениями показателей у контрольных животных. В Y-образном лабиринте показали, что у животных, которым вводили 192-SAP наблюдали снижение процента чередований по сравнению с животными из контрольной группы и крыс, которым инъецировали конструкцию, сверхэкспрессирующую wnt3a. Наши данные свидетельствуют о том, что сверхэкспрессия wnt3a у крыс, которым вводили 192-SAP, может привести к улучшению поведенческих характеристик и частично восстановить синаптическую пластичность в нейронах области CA1 гиппокампа.

### **ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЕ КРЫС С ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

Еникеев Д. Р.<sup>1\*</sup>, Богатенков Г. Е.<sup>2</sup>, Ситдикова Г. Ф.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: danielveenik@gmail.com

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой эндогенную серосодержащую аминокислоту, которая образуется в метаболическом цикле метионина в результате реакции трансметилирования. В высоких концентрациях гомоцистеин обладает нейротоксическими эффектами, а также вызывает развитие эндотелиальной дисфункции, снижение синтеза эндогенного оксида азота (NO) и повышает риск инсульта. Целью работы было оценить особенности электрической активности и морфологические изменения в соматосенсорной коре крыс с пренатальной гипергомоцистеинемией

(гГЦ) в модели транзиторной фокальной ишемии аппликации эндотелина-1.

Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Wistar (P27-35). Крысы контрольной группы были рождены от самок на стандартном рационе питания. Крысы с пренатальной гГЦ (группа ГГЦ) были рождены от самок, получавших ежедневно метионин (7,7 г/кг корма), начиная с трех недель до и во время беременности. Концентрация гомоцистеина в плазме крови потомства составила  $(16,1 \pm 0,9 \text{ мкМ})$ . Электрическую активность регистрировали в первичной соматосенсорной коре с использованием линейных 16 канальных электродов (Neuronexus, MI) *in vivo*. Эндотелин-1 (ЭТ-1) (4-5 мкл апплицировался на твердую мозговую оболочку в область с электродом. Затем срезы головного мозга толщиной 400 мкм окрашивались 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (ТТХ), который использовали в качестве красителя для идентификации нормальной и поврежденной ткани.

При аппликации ЭТ-1 мы наблюдали ишемический очаг – неокрашенную зону в месте регистрации. У контрольной группы очаг наблюдался лишь в 30 % случаев, в то время как у ГГЦ группы – в 50 %. Площадь очага поражения у ГГЦ группы была больше, чем у контрольной группы ( $1,8 \text{ мм}^2$  против  $0,76 \text{ мм}^2$ ). При аппликации ЭТ-1 в коре возникала РКД в 30 % случаев у животных в контрольной группе и во всех экспериментах у группы ГГЦ с более коротким латентным периодом. Кроме того, наблюдали угнетение сенсорно-вызванного потенциала (СВП) в слое L4 быстрее у ГГЦ группы. В обеих группах к концу отмывки СВП не вернулись начальному уровню. Частота МПД в слое С4 у контрольных животных снижалась в течение первых пяти минут аппликации и восстанавливалась через 30 минут до фоновых значений. В ГГЦ группе МПД снижалась в течение  $61,6 \pm 18,5$  сек, восстановление происходило только к концу 2 часа отмывки.

Таким образом, животные с гГЦ демонстрировали большую чувствительность соматосенсорной коры к аппликации ЭТ-1. Полученные данные доказывают, что повышенные уровни гомоцистеина усугубляют нейрональные повреждения при развитии ишемии.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00100.*

## **ИНГИБИТОРЫ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ КАК АНТАГОНИСТЫ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ NMDA ТИПА**

Жигулин А. С.\*, Барыгин О. И.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: arseniy.zhigulin@yandex.ru

Многие фармакологические агенты ингибируют NMDA рецепторы как дополнительную мишень. Пример такого соединения – нафамостат – ингибитор сериновых протеаз, который помимо своего основного действия является ингибитором NMDA рецепторов и проявляет нейропротекторные эффекты. При этом механизмы действия нафамостата на NMDA рецепторы ранее не исследовались. Также до этого не было установлено, проявляют ли активность по отношению к NMDA рецепторам другие ингибиторы сериновых протеаз, схожие по структуре с нафамостатом по наличию амидиновых и/или гуанидиновых группировок, такие как сепимостат, габексат и камостат.

Эксперименты проводились на изолированных пирамидных нейронах зоны CA1 гиппокампа крыс линии Вистар (13-18 дней). Изоляция нейронов из срезов осуществлялась методом вибродиссоциации. Регистрация трансмембранных токов, вызванных аппликацией агонистов, проводилась методом локальной фиксации потенциала в конфигурации «целая клетка» при потенциале  $-80 \text{ мВ}$ .

Нафамостат, сепимостат и габексат ингибировали NMDA рецепторы концентрационно-зависимым образом, значения  $IC_{50}$  составили  $0,20 \pm 0,04$ ,  $3,5 \pm 0,3$  и  $16 \pm 3 \text{ мкМ}$ , соответственно. Камостат оказался слабо активным ( $IC_{50} > 100 \text{ мкМ}$ ). Нафамостат действовал потенциал-зависимо ( $z_d = 1,2 \pm 0,3$ ), у сепимостата наблюдалась как потенциал-независимая, так и потенциал-зависимая ( $z_d = 1,1 \pm 0,3$ ) компонента, а действие габексата от потенциала не зависело. Нафамостат и сепимостат демонстрировали хвостовые токи и не проявляли признаков «ловушки», что свидетельствует о «foot-in-the-door» механизме блокады, в то время как габексат не проявлял признаков блокады канала и не конкурировал с агонистом за сайт связывания, что говорит о его аллостерическом действии.

Таким образом, ингибиторы сериновых протеаз, содержащие две заряженные группы действовали как «foot-in-the-door» блокаторы NMDA рецепторов, в то время как соединения с одной заряженной группой оказались менее активными и действовали как аллостерические антагонисты. Полученные результаты расширяют представление о механизмах действия уже используемых фармакологических агентов на NMDA рецепторы.

*Исследование поддержано Минобрнауки РФ (Соглашение № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г. на создание и развитие НЦМУ «Павловский центр»).*

**ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ АСТРОГЛИАЛЬНЫХ И МИКРОГЛИАЛЬНЫХ БЕЛКОВ В МОЗГЕ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ НЕОНАТАЛЬНЫЕ ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ**

Захарова М. В. \*, Коваленко А. А., Зубарева О. Е., Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: zaharova-masha@yandex.ru

Фебрильные судороги (ФС) являются наиболее распространенной формой детских судорог. Длительные или повторяющиеся судороги могут привести к необратимым изменениям в развивающемся мозге, увеличивающим риск развития эпилепсии во взрослом возрасте и формирования нервно-психических нарушений и когнитивного дефицита. В последние годы активно обсуждается роль глия-нейрональных взаимодействий в патогенезе эпилепсии. Предполагается, индукция ФС в период созревания глиальных клеток может существенно нарушить нормальное развитие мозга и способствовать развитию эпилепсии. Целью исследования был анализ динамики изменений экспрессии генов астро- и микроглиальных белков в височной коре, дорзальном и вентральном гиппокампе крыс в норме и после ФС.

В эксперименте были использованы крысы самцы Wistar в возрасте 10-11 дней жизни. ФС индуцировали потоком теплого воздуха температурой 45-46 °С до развития тонико-клонических судорог. Животных, у которых тонико-клонические судороги не наблюдались, из эксперимента исключали. В контрольные группы включали крысят из тех же пометов, которые на аналогичное время были отлучены от матери (но не нагревались) и интактных крысят. Исследование изменений экспрессии генов *Gfap* (маркер астроцитов), *Aif1* (маркер микроглии), *Nlrp3* (основной компонент инфламмасом), *Il1b* и *Il1rn* (про- и противовоспалительный цитокины) выполнено методом ОТ-ПЦР в реальном времени на 14, 21 и 50 день жизни.

ФС не повлияли на продукцию мРНК глиальных белков, однако было обнаружено влияние фактора времени на экспрессию всех исследованных генов, кроме гена *Il1b*, в обеих областях гиппокампа и височной коре. В дорзальном гиппокампе выявлено увеличение экспрессии гена *Gfap* с 21 по 50 день жизни во всех экспериментальных группах, что соответствует нормальному развитию астроглии. Также в контрольной группе обнаружено снижение экспрессии гена *Aif1* на 50 день в сравнении с его экспрессией на 14 день жизни крыс в дорзальном гиппокампе и снижение экспрессии гена *Gfap* с 21 по 50 день жизни в вентральном гиппокампе. Это может свидетельствовать о стрессовом воздействии, приведшем к нарушению развития микро- и астроглиальных клеток в соответствующих областях гиппокампа.

Таким образом, в работе показана нормальная возрастная динамика экспрессии исследованных генов, на которую не повлияли фебрильные судороги, но оказал воздействие стресс отлучения от матери.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00242.*

**ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП ПЕРВИЧНОЙ СМЕШАННОЙ КУЛЬТУРЫ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ АКТИВАЦИИ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ**

Зеленцова А. С. \*, Кузубова Е. В., Борисова А. Ю., Шмигерова В. С., Скоркина М. Ю.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород*

\*e-mail: zelentsova@bsu.edu.ru

Пуринергическая сигнальная система выступает центральным пусковым звеном в развитии митохондриальной дисфункции, сопровождающей нейродегенеративные заболевания. Внеклеточный АТФ играет очень сложную роль не только в репарации, ремоделировании и выживании нейронов, но также и в их гибели. Цель работы – изучить энергетический фенотип первичной смешанной культуры нейронов гиппокампа в условиях активации пуринергических рецепторов экзогенной молекулой АТФ.

Для приготовления первичной смешанной культуры нейронов использовали гиппокамп мышей линии *F1 (CBA/lac \*C57BL/6)* на 18-й день гестации. Первичную смешанную культуру нейронов гиппокампа культивировали в 8-ми луночных планшетах (Agilent, USA) в течение 14 дней. Энергетический фенотип анализировали, используя набор Cell Energy Phenotype (Kit 103325-100, Adigent, USA). С целью активации пуринергических сигнальных путей в эксперименте моделировали экзогенную нагрузку с АТФ *in vitro*, добавляя 10,0 мМ аденозин-5-трифосфат динатриевая соль тригидрат (АТФ- $\text{Na}_2 \times 3\text{H}_2\text{O}$ ) (Sigma) в часть лунок за 24 ч до анализа (лунки D, E) и непосредственно в инъекционный порт картриджа (лунки B, C), лунки F, G – контрольные, без нагрузки. Концентрация стрессового раствора олигомицин/FCSP, которую вносили в порт картриджа, составила 2,0/1,0 мМ. Полученные экспериментальные данные обрабатывали, используя программу Wave 2.6 (USA). Результаты экспериментальных данных обработаны с использованием программного продукта GraphPad Prism 8.

В условиях активации пуринергических рецепторов первичной смешанной культуры нейронов гиппокампа скорость закисления среды протонами увеличилась на 104 % ( $p < 0,05$ ; при инъекции АТФ через порт) и на 82 % ( $p < 0,05$ ; при введении АТФ в культуру на 24 ч) по сравнению с контролем. При введении в культуру нейронов стрессоров: олигомицина, блокирующего работу АТФ-синтазы и FCSP, выступающего разобщителем митохондриального дыхания, установлено увеличение скорости потребления кислорода на 21 % ( $p < 0,05$ ; при инъекции АТФ

через порт) по сравнению с контролем. Метаболический потенциал нейронов при кратковременной стимуляции пуринергических рецепторов молекулой АТФ составил  $121,7 \pm 5,2\%$ , в то время как при стимуляции в течение 24 ч –  $102,2 \pm 3,1\%$ , а в контроле –  $101,6 \pm 2,8\%$ .

Таким образом, кратковременная стимуляция пуринорецепторов экзогенной молекулой АТФ приводит к усилению митохондриального дыхания, скорости потребления кислорода и увеличению метаболического потенциала нейронов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00600.*

### **НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО МОДУЛЯТОРА TRPC6 КАНАЛА**

Зернов Н. И.<sup>1,\*</sup>, Веселовский А. В.<sup>2</sup>, Поройков В. В.<sup>2</sup>, Мелентьева Д. М.<sup>1</sup>, Попугаева Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт биомедицинской химии, г. Москва

\*e-mail: quakenbush97@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) в настоящее время является неизлечимым хроническим нейродегенеративным заболеванием, поражающим мозг человека. Отличительной чертой БА является медленно прогрессирующая потеря памяти у пациентов. Предполагается, что физиологическая основа нарушения памяти при БА заключается в нарушении стабильной синаптической передачи, необходимой для формирования устойчивого контакта между клетками головного мозга. Препараты, ограничивающие потерю синапсов, являются перспективными фармакологическими агентами.

Одной из привлекательных фармакологических мишеней является канал TRPC6 (Canonical transient receptor potential-6). Имеются генетические доказательства того, что TRPC6 участвует в патогенезе БА. Снижение экспрессии мРНК TRPC6 у пациентов с БА наблюдалось в крови, в лейкоцитах, а также в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, полученных от пациентов с БА. Мыши со сверхэкспрессией TRPC6 в мозге показывают улучшение когнитивной функции мозга и увеличение образования возбуждающих синапсов. Таким образом, положительное модулирование TRPC6 – потенциальное фармакологическое решение синаптической дисфункции, развивающейся при БА.

Ранее мы обнаружили, что различные активаторы TRPC6 канала вызывают положительный эффект на мышечных моделях БА (Zhang et al., 2016; Popugaeva et al., 2019). Однако большинство из них проявляют либо кросспецифичность, либо токсичность. Недавно был обнаружен новый положительный аллостерический модулятор TRPC6, 3-(3-,4-дигидро-6,7-диметокси-3,3-диметил-1-изохинолинил)-2Н-1-бензопиран-2-он (TRPC6-РАМ-С20) (Hafner et al., 2019). Было показано *in silico*, что TRPC6-РАМ-С20 связывает TRPC6 в его внеклеточной части в сайте связывания агониста. С20 проявляет синаптопротекторные свойства *in vitro*. TRPC6-РАМ-С20 эффективно проникал через ГЭБ. Не вызывает острую и хроническую токсичность в диапазоне доз 10-100 мг/кг. Внутривенные инъекции 10 мг/кг TRPC6-РАМ-С20 в течение четырнадцати дней восстанавливают синаптическую пластичность в срезах мозга старых мышей 5xFAD и усиливают контекстную и условную виды памяти у мышей 5xFAD в тесте на условно-рефлекторное замирание (Zernov et al., 2022). Таким образом, TRPC6-РАМ-С20 может быть признан перспективным соединением, специфичным для TRPC6, которое может уменьшить снижение когнитивных функций.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-10026.*

### **РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПЕРОКСИСОМНЫМИ ПРОЛИФЕРАТОРАМИ, КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ**

Зубарева О. Е.\*

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: zubarevae@mail.ru

Эпилепсия – одно из наиболее тяжелых и трудно поддающихся лечению неврологических заболеваний. Несмотря на активно проводимые исследования, до 30 % больных эпилепсией оказываются нечувствительны к существующим методам лечения. Разработка новых методов терапии является актуальной проблемой. В настоящее время активно обсуждается терапевтический потенциал в лечении ряда нервно-психических заболеваний агонистов рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARs). PPARs ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ ) – это ядерные транскрипционные факторы, основной функцией которых является регуляция липидного и энергетического обменов. Агонисты PPARs обладают выраженными противовоспалительными и нейропротекторными свойствами, что позволяет рассматривать их как потенциальные терапевтические агенты для лечения эпилепсии, однако роль различных типов PPARs при эпилептогенезе остается малоизученной.

Нами проведен ряд исследований для выявления особенности экспрессии генов различных типов PPARs в мозге в процессе эпилептогенеза, возможности ее фармакологической регуляции, а также исследованию защитных эффектов агонистов различных типов PPARs в литий-пилокарпиновой (Li-Pilo) модели височной эпилепсии у крыс самцов Вистар.

Показано, что экспрессия генов PPARs в структурах мозга снижается в процессе эпилептогенеза. Введение экспериментальным животным пробиотика *Bifidobacterium longum* (BL) усиливает экспрессию гена *Pparg* и противовоспалительного цитокина *Il1rn* в мозге Li-Pilo крыс. Кроме того, BL положительно влияет на динамику веса экспериментальных животных, и частично корректирует пилокарпин-индуцированные изменения их уровня тревожности.

Также в Li-Pilo модели исследованы нейропротекторные свойства агонистов рецепторов PPAR $\alpha$  фенофибрата, PPAR $\gamma$  пиоглитазона и PPAR  $\beta/\delta$  GW 501516. Все препараты частично нивелируют характерные для Li-Pilo модели нарушения поведения, наибольшую эффективность показывает пиоглитазон, он не только блокирует поведенческие нарушения, но и ограничивает развитие характерных для эпилепсии нейровоспалительных процессов в гиппокампе. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых методов терапии эпилепсии.

*Поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00480.*

### **ПРИМЕНЕНИЕ НОВЫХ ТРИАЗОЛ-ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОТСРОЧЕННЫХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС, ВЫЗВАННЫХ ПАРАОКСОНОМ**

Зуева И. В. \*, Семенов В. Э., Петров К. А.

*Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань*

\*e-mail: zueva.irina.vladimirovna@gmail.com

**Введение.** Отравление фосфорорганическими соединениями (ФОС) приводит к ингибированию ацетилхолинэстеразы (АХЭ) центральной и периферической нервной системы, приводя к комплексу последствий, включая отсроченные нейродегенеративные изменения. Нами исследовались способность новых синтезированных в ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН производных триазол-гидроksamовых кислот выступать в качестве реактиваторов ингибированной ФОС АХЭ *in vitro*, а соединение-лидер было испытано на модели вызванной ФОС нейродегенерации *in vivo*.

**Методы.** В работе использовались модельное ФОС параоксон, в качестве стандартного реактиватора использовался пралидоксим (2-ПАМ). Реактивации ингибированной параоксоном АХЭ оценивалась по методу Элмана (Ellman et al., 1961). Динамика гибели клеток головного мозга крыс после отравления параоксоном оценивалась посредством окрашивания Fluoro-Jade B (FJB). Для оценки пространственной памяти крыс применялось тестирование в водном лабиринте Морриса.

**Результаты.** После введения параоксона (1 мг/кг; в/б) гибель нейронов головного мозга носила отсроченный характер, постепенно развиваясь в течение трех дней. В экспериментах *in vitro* триазол-гидроksamовые кислоты реактивировали до 100 % АХЭ, обладая при этом константами реактивации, сравнимыми с 2-ПАМ. При этом в отличие от 2-ПАМ, триазол-гидроksamовые кислоты показали способность реактивировать АХЭ головного мозга крыс *in vivo*. Так, триазол-гидроksamовая кислота с лабораторным шифром 935 в дозе 200 мг/кг реактивировала 36,6 $\pm$ 12,9 % ( $p=0,037$ ) при двукратной схеме введения через 1 и 3 часа после отравления параоксоном. На животной модели отсроченной нейротоксичности триазол-гидроksamовая кислота 935 показала выраженный нейропротекторный эффект при двойном отсроченном введении через 1 и 3 часа после отравления, снижая количество меченных FJB нейронов в головном мозге и предотвращая нарушение памяти крыс в водном лабиринте Морриса.

**Заключение.** Двукратное введение триазол-гидроksamовой кислоты 935 способно значимо снизить последствия отсроченной нейротоксичности, вызванной параоксоном.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00344-П.*

### **АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ПОЛЯ СА1 ГИППОКАМПА ВО ВРЕМЯ ФОРМИРОВАНИЯ И РЕАКТИВАЦИИ АВЕРСИВНОЙ ПАМЯТИ У МЫШЕЙ *IN VIVO***

Зюзина А. Б. \*, Рощина М. А., Рошин М. В., Бородинова А. А., Асеев Н. А., Балабан П. М.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: lucky-a89@mail.ru

На сегодняшний день существует большое количество работ, доказывающих, что дорсальный гиппокамп в целом и поле СА1 в частности, играют критическую роль в формировании и реактивации памяти об опасной обстановке в задаче условно-рефлекторного замирания. При этом вопрос о том, каким образом нейроны дорсального гиппокампа вовлекаются в процедуры обучения или реактивации памяти об опасном контексте в задаче условно-рефлекторного замирания в настоящее время остается очень малоизученным. Поэтому целью данной работы было исследовать *in vivo* активность нейронов поля СА1 гиппокампа у мышей во время обучения и тестирования памяти в задаче условно-рефлекторного замирания на обстановку. Эксперимент проводили на самцах мышей линии C57Bl/6 (N=4). Для регистрации активности нейронов поля СА1 мы использовали миниатюрные флуоресцентные микроскопы – минископы. Мы вводили вирусный вектор, несущий кальциевый сенсор GCaMP6s в поле СА1 гип-

покампа, затем в ту же область имплантировали GRIN-линзу, как объектив для микроскопа. Мышей обучали задаче условно-рефлекторного замирания на обстановку и рассчитывали длительность замирания. После обучения мыши демонстрировали достоверно большую длительность замирания, что свидетельствовало о сформировавшейся аверсивной памяти об обстановке. При обучении суммарно был зарегистрирован 591 активный нейрон (147,8±74,9 нейронов на мышь). При тестировании мы зарегистрировали несколько меньше нейронов – 512 (128,0±40,6 нейронов на мышь). Средняя частота кальциевых событий за все время сессии обучения составила 0,037±0,003 событий/секунду, во время тестирования 0,042±0,015 событий/секунду. Около 46 % от всех зарегистрированных нейронов была активна на протяжении всей процедуры обучения. Интересно, что средняя частота кальциевых событий таких нейронов достоверно увеличивалась после нанесения мыши электро-кожного раздражения, с 0,035±0,007 событий/секунду до 0,086±0,013 событий/секунду. При извлечении памяти при тестировании мы наблюдали реактивацию в среднем 30-40 % нейронов: при этом во время эпизодов замирания число активных нейронов заметно снижалось, а во время эпизодов движения активировались почти все зарегистрированные нейроны. Кроме того, средняя частота кальциевых событий реактивирующихся нейронов не менялась от обучения к тестированию. Таким образом, мы получили новые данные о том, как нейроны поля CA1 гиппокампа активируются во время формирования и извлечения памяти при обучении в задаче условно-рефлекторного замирания на обстановку.

### **АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ ПРИ СТАРЕНИИ**

Ивлев А. П. \*, Черниговская Е. В., Наумова А. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: andrewivlev1410@gmail.com

Аудиогенная рефлекторная эпилепсия – это тяжелое неврологическое и системное заболевание, характеризующееся повторяющимися судорожными припадками, вызываемыми звуковыми сигналами. В предыдущем исследовании мы проанализировали состояние ГАМК-ергической нейротрансмиссии в гиппокампе крыс линии Крушинского-Молодкиной (КМ) на ранних этапах постнатального развития. Целью данной работы была оценка анализа состояния ГАМК-ергической системы в гиппокампе крыс линии КМ на поздних этапах постнатального онтогенеза.

В данной работе, используя методы ИГХ, ВБ и ПЦР, проводился анализ функциональных и структурных изменений в гиппокампе крыс линии КМ в возрасте 18 месяцев по сравнению с крысами родительской линии Вистар того же возраста, а также по сравнению с молодыми крысами линии КМ.

Было выявлено, что у старых крыс линии КМ повышается как уровень экспрессии мРНК, так и уровень белка GAD67 в пирамидных клетках полей CA3 и CA4, stratum lucidum поля CA3, в хилусе и гранулярном слое гиппокампа по сравнению с крысами Вистар. Также по сравнению с контролем в пирамидных нейронах поля CA4 и гранулярном слое показано увеличение количества клеток, содержащих как Frl1, так и GAD67, что свидетельствует об активации ГАМК-ергических нейронов. Другим маркером увеличения активности ГАМК-ергической системы является обнаруженное нами снижение уровней  $\alpha$  и  $\beta$ -субъединиц ГАМК<sub>A</sub> рецептора по сравнению с крысами линии Вистар при нормальном уровне экспрессии мРНК, что свидетельствует об увеличении связывания ГАМК рецепторами. Напротив, наблюдается снижение уровня белка GAD67 в хилусе и stratum lucidum поля CA3 гиппокампа старых крыс линии КМ по сравнению с молодыми крысами линии КМ. При этом как в хилусе, так и в CA3 поле гиппокампа старых крыс линии КМ обнаружено снижение количества клеток, содержащих GAD67 и CREB, что свидетельствует о снижении активности ГАМК-ергической системы в гиппокампе старых крыс линии КМ по сравнению с молодыми крысами этой же линии. Помимо этого, мы не обнаружили отличий в экспрессии и уровне белков транспортера хлора KCC2 и NKCC1, что свидетельствует о сохранении низкого уровня внутриклеточного хлора, и, как следствие, об ингибирующей активности ГАМК.

Таким образом, можно предположить, что у старых крыс линии КМ, не смотря на повышенную активность ГАМК-ергической системы в гиппокампе по сравнению с крысами Вистар, происходит снижение тормозной функции ГАМК по сравнению с молодыми крысами КМ вследствие возрастных изменений.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-75-00060.*

### **ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КРЫС ЛИНИИ WAG/Rij С АБСАНСНОЙ И АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Кужугет С. М. \*, Аббасова К. Р.

*Московский Государственный Университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: ksyldys@yandex.ru

Абсансная эпилепсия – генерализованная неконвульсивная форма эпилепсии, характеризующаяся билатерально-симметричными пик-волновыми разрядами (ПБР) на ЭЭГ. Крысы линии WAG/Rij являются генетической моделью абсансной эпилепсии. Около 30-50 % крыс WAG/Rij помимо абсансной активности имеют предрасположенность к аудиогенной эпилепсии. Аудиогенная эпилепсия – генерализованная конвульсивная форма эпилепсии,

развивающаяся в ответ на звуковую стимуляцию. За годы исследований аудиогенной эпилепсии были описаны различные поведенческие отклонения, регистрируемые у предрасположенных к аудиогенности крыс после аудиогенного киндлинга. В условиях латентной эпилепсии, т.е. до проведения аудиогенного киндлинга, поведенческие особенности коморбидные эпилепсии, такие как тревожность и депрессия, ранее не изучались. Также не изучено социальное поведение у крыс линии WAG/Rij с аудиогенной эпилепсией.

Цель – исследовать поведение интактных аудиогенных крыс линии WAG/Rij. Исследование проводили на самцах крыс линии WAG/Rij (n=23, возраст 6-7 месяцев). Был проведен ряд поведенческих тестов («Приподнятый крестообразный лабиринт», «Социальное поведение», «Вынужденное плавание»). Чтобы исключить влияние аудиогенного киндлинга на результаты и проанализировать только вклад генетического фактора предрасположенности к аудиогенности, тестирование на аудиогенность было проведено только после окончания проведения всех поведенческих тестов. Для анализа абсансной активности проводили вживление электродов в кору больших полушарий и запись ЭЭГ.

Нами было показано, что уровень тревожности значимо выше у аудиогенных крыс линии WAG/Rij по сравнению с неаудиогенными крысами линии WAG/Rij. Анализ признака «депрессивность» в тесте «Вынужденное плавание» показал, что у всех крыс WAG/Rij наблюдается депрессивноподобное поведение, но оно не связано с предрасположенностью к аудиогенной эпилепсии. Показана отрицательная корреляция между индексом пик-волновых разрядов (ПВР) – т.е. процентом времени, занятым разрядами, и временем клаймिंगа, что предполагает связь между абсансной активностью и выраженностью депрессивно-подобного поведения.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что у аудиогенных крыс линии WAG/Rij, т.е. у крыс со смешанной эпилепсией, в условиях латентной эпилепсии есть поведенческие отклонения, такие как повышенная тревожность и социальные нарушения, и они имеют генетические основы.

### **ВЛИЯНИЕ КОРТЕКСИНА НА ТРЕВОЖНОСТЬ У КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА МЕТОДОМ ФОТОХИМИЧЕСКОГО ТРОМБИРОВАНИЯ**

Логинова Н. А. \*, Панов Н. В.

*ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: nadinvnd@yandex.ru

Кортексин – нейропептидный препарат, полученный из мозга крупного рогатого скота и проникающий через гемато-энцефалический барьер – уже используется в клинической практике для лечения постинсультных состояний. Его максимальный эффект проявляется в острый период.

В данной работе исследовали влияние трехкратной внутрибрюшинной инъекции раствора кортексина на поведение крыс в тестах открытое поле (ОП) и приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) через 3 и 5 дней после моделирования ИИ методом фотохимического тромбирования.

Работу проводили на крысах самцах линии Вистар (n=25, m=250 г.), которые были поделены на 3 группы: 1) контроль (n=8) – у крыс моделировали ИИ, а через 30 мин, на 1-е и 2-е сутки после эксперимента им внутрибрюшинно вводили физиологический раствор; 2) «АК» (активный кортексин, n=8) – крысам по той же схеме внутрибрюшинно вводили раствор кортексина в дозе 1 мг/кг; 3) «ДК» (денатурированный кортексин, n=9) – крысам по той же схеме вводили раствор денатурированного кортексина в дозе 1 мг/кг.

Ишемию моделировали методом фотохимического тромбирования. Тесты ОП и ПКЛ проводили до ишемии, а также на 3-и и 5-е сутки после ишемии. Анализировали двигательную, исследовательскую активность, груминг, замирание (в ОП и ПКЛ), посещение открытого и закрытого рукавов, свешивание из открытого рукава (ПКЛ). Анализ межгрупповых отличий проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим сравнением по критерию Манна-Уитни, а зависимых переменных – с помощью непараметрического анализа по критерию Вилкоксона с использованием программы STATISTICA. На 3-и сутки после ИИ в группе «АК» увеличивался латентный период стойки и груминга по сравнению с группами контроля и «ДК» ( $p < 0,05$ ). В тесте ПКЛ на 5-е сутки после ИИ увеличивалось число стоек в группе «АК» по сравнению с контролем и группой «ДК» ( $p < 0,05$ ). Анализ по Вилкоксону показал, что в группе «АК» в тесте ПКЛ изменилось незначительное число показателей (число стоек, посещение проксимальной части рукава) по сравнению с тестом до ИИ. В группах контроля и «ДК» изменения затрагивали большее число параметров.

Таким образом, кортексин в незначительной степени изменял показатели тревожности после моделирования ИИ.

### **ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ DNMT1 У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ КАК МАРКЕР НАРУШЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

Людено В. И.<sup>1\*</sup>, Цымбалова Е. А.<sup>1</sup>, Чернявская Е. А.<sup>1</sup>, Рыжкова Д. Е.<sup>1</sup>, Бисага Г. Н.<sup>2</sup>, Абдурасулова И. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», г. Санкт-Петербург

\*e-mail: vlioudyno@mail.ru

Нарушение эпигенетической регуляции является важным звеном патогенеза мультифакториальных заболеваний, опосредуя взаимодействие факторов внешней среды и факторов генетической предрасположенности. Наиболее из-

ученным среди эпигенетических процессов является метилирование ДНК, осуществляемое ферментами семейства ДНК-метилтрансфераз. Снижение активности DNMT1 может способствовать формированию aberrантных паттернов метилирования и дисрегуляции экспрессии генов. Известно, что регуляция процессов метилирования тесно связана с функционированием фолатного цикла и активностью ферментов, контролирующих образование метильных доноров.

Задачей исследования была оценка уровня экспрессии мРНК DNMT1 и выявление взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов фолатного цикла и нарушениями метилирования у пациентов с рассеянным склерозом (РС). РС – прогрессирующее демиелинизирующее заболевание аутоиммунной природы, для которого характерно хроническое течение с нарастанием неврологического дефицита. Согласно опубликованным данным, при РС обнаруживаются значительные изменения профилей метилирования ДНК, в том числе гипометилирование промоторов генов, связанных с контролем миелинизации, дифференцировки Т-лимфоцитов, воспалительных реакций (PAD2, FOXP3, IL-17A).

Уровень экспрессии мРНК DNMT1 определяли методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР). Геномную ДНК выделяли из периферических мононуклеарных клеток крови пациентов с РС с различной длительностью заболевания. Генотипы по полиморфизмам генов MTHFR, MTRR, MTR определяли методом ПЦР с аллель-специфическими флуоресцентными зондами. Выявлено достоверное снижение экспрессии мРНК DNMT1 у пациентов по сравнению с группой контроля, причем изменения отмечались уже в стадии дебюта РС. Анализ распределения генотипов показал, что у пациентов с РС достоверно выше доля сочетаний полиморфных вариантов, способствующих гипометилированию (комбинации генотипов MTR AA<sub>A2756G</sub>/MTHFR CT<sub>C677T</sub> и MTR AA<sub>A2756G</sub>/MTHFR TT<sub>C677T</sub>). Наличие сочетанного влияния генотипов по полиморфизмам A2756G гена MTR и C677T гена MTHFR на уровень экспрессии DNMT1 подтверждается данными регрессионного анализа.

Выявленные закономерности согласуются с гипотезой о том, что изменения метаболизма одноуглеродных фрагментов, обусловленные наличием полиморфных вариантов генов фолатного цикла, вовлечены в патогенез РС и могут способствовать нарушению эпигенетической регуляции.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00312.*

### **НЕЙРОНЫ ПОЛЯ СА1 ГИППОКАМПА ДЕМОНИСТРИРУЮТ ПОВЫШЕННУЮ ВОЗБУДИМОСТЬ В ПЕРИОД ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ НА КРЫСАХ**

Малкин С. Л.\* , Зайцев А. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: adresatt@gmail.com

В основе височной эпилепсии лежит дисбаланс возбуждения и торможения в нейрональных сетях мозга. Одним из возможных клеточных механизмов, которые могут вносить вклад в этот дисбаланс, является повышенная возбудимость нейронов. Однако, возможные изменения в собственной возбудимости нейронов в эпилептическом мозге до сих пор исследованы недостаточно. В данной работе мы изучали мембранные свойства нейронов поля СА1 гиппокампа в переживающих срезах, изготовленных из мозга крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Данная модель характеризуется первоначальным эпилептическим статусом (ЭС), который запускает начало латентной фазы модели, в течение которой в мозге протекает эпилептогенез, и которая завершается развитием спонтанных повторяющихся судорог. Мы обнаружили, что максимальная частота генерации потенциалов действия (ПД) исследованных нейронов была увеличена во всех группах крыс, перенёвших эпилептический статус, как в латентную, так и в хроническую фазу литий-пилокарпиновой модели. Среди изменений, которые наблюдались только в латентную фазу, было повышение минимального тока, вызывающего максимальную частоту генерации ПД, положительный сдвиг потенциала покоя мембраны, и ускоренная кинетика средней следовой гиперполяризации. Такие изменения указывают на повышение возбудимости нейронов поля СА1 гиппокампа в течение эпилептогенеза, что может вносить вклад в патологический процесс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-00131.*

### **СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРАЗИНОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫЕ В НЕЙРОПРОТЕКЦИИ**

Мелентьева Д. М.<sup>1,\*</sup>, Зернов Н. И.<sup>1</sup>, Камарян В. С.<sup>2</sup>, Макичян А. Т.<sup>2</sup>, Унанян Л. С.<sup>1,2</sup>, Попугаева Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Российско-Армянский университет, г. Ереван, Армения*

\*e-mail: melenteva.dm.m@gmail.com

Болезнь Альцгеймера – это заболевание, характеризующееся сбоями в кальциевом сигналинге, что приводит к деструкции актинового цитоскелета дендритов нейронов и структурной деформации грибовидных шипиков. Ра-



нее проведенные исследования показали нейропротекторный эффект соединения 51164 (производное пиперазина) (Porugaeva et al., 2019). Его действие было основано, с одной стороны, на нормализации кальциевого входа благодаря связыванию с TRPC6 каналом плазматической мембраны, с другой- на непосредственном связывании с F-актином, что продемонстрировано *in silico* и *in vitro* (Зернов и соавт., 2021). Структура 51164 не прошла доклинических исследований. Поэтому среди производных пиперазинов были отобраны соединения, отвечающие требованиям структурной и функциональной схожести с 51164. Среди них соединение Z12-30- лидер по способности активировать рецептор-управляемый путь открытия TRPC6 по результатам *in vitro* эксперимента. Свойства Z12-30 исследованы в данной работе.

В ходе исследования использовались методы получения изображений конфокальной микроскопии на фиксированных образцах первичных культур фибробластов и гиппокампальных нейронов мышей линии FVB.

На первичной культуре фибробластов исследовалась способность Z12-30 поддерживать актин в полимерной форме. Одна группа клеток в течение 15 минут подвергалась действию токсина цитохалазина D [12,5мг/л], деполимеризующего актиновые фибриллы, что фиксировалось с использованием конфокального микроскопа. Другая группа клеток предварительно испытывала на себе влияние Z12-30 в концентрации 10 мкМ, что приводило к сохранению значительной части актина в форме тяжелой F-актина.

На первичной культуре гиппокампальных нейронов была проверена гипотеза об активации Z12-30 сигнального каскада из белков TRPC6→CREB→TrkB. В эксперименте оценивалось состояние актиновых филаментов в нейрональных конусах роста- концевых участках отростков развивающихся нейронов. Воздействие на нейроны селективным блокатором TRPC6 каналов SKF96365 (10мкМ) в течении 5 часов привело к существенной деградации F-актина конусов роста в сравнении с контрольной группой клеток. Воздействие на нейроны Z12-30 (10мкМ) в течении 5 часов не показало отличий в состоянии конусов роста в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, показаны перспективные свойства предотвращения деполимеризации актина Z12-30 и оценена роль TRPC6 канала в регуляции состояния актина в развивающихся нейронах.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-10026.*

### **РЕГИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛОТНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ НЗ-РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНА В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ЭПИЛЕПСИЯМИ: ВОЗМОЖНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ КОМПЕНСАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ.**

Мидзяновская И. С. \*, Бирюкова Л. М.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии Российской Академии Наук, г. Москва*

\*e-mail: miinn@yandex.ru

Гистамин головного мозга принимает участие в развитии многих неврологических патологий, как опосредуя процессы нейровоспаления, так и взаимодействуя непосредственно с рецепторами основных нейромедиаторов и нейромодуляторов. В настоящем исследовании мы рассматривали животные модели генерализованных эпилепсий человека. Изучались локальные распределения ауторецепторов гистамина в отделах старой и новой коры головного мозга крыс с врожденной эпилептической патологией.

Региональные плотности связывания [3h](R) $\alpha$ -метилгистамина были измерены на коронарных срезах мозга здоровых крыс Вистар и крыс родственных линий, с генетически детерминированным абсансной и/или аудиогенной эпилепсией (WAG/Rij, WAG/Rij-AGS, KM). В трех группах крыс, страдающих эпилепсией, наблюдалось значительное общее снижение плотности связывания НЗ гистаминовых рецепторов. Это снижение могло быть как специфичным для вида эпилепсии, так и общим для всех групп с эпилептической патологией. Так, пониженная плотность связывания, ассоциированная с аудиогенной эпилепсией, наблюдалась в моторной, слуховой и пириформной областях коры головного мозга. Абсансная эпилепсия сопровождалась понижением плотности связывания НЗ рецепторов гистамина в областях медиальной и латеральной префронтальной коры: инфралимбической, прелимбической, периринальной и вентральной агранулярной островковой коры. Однако самое выраженное снижение плотности связывания НЗ рецепторов гистамина в областях коры головного мозга не было ассоциировано с конкретным типом эпилепсии (аудиогенной и/или абсансной), но являлось общим для всех групп эпилептиков. А именно, снижение на 15-25 % наблюдалось в ростральных областях латеральной префронтальной коры (в гранулярной, дисгранулярной и дорсальной агранулярной островковой коре) и медиальной префронтальной коры (первичной и вторичной поясной коре).

Картина широко распространенного и неспецифического к типу судорожных припадков снижения плотности связывания НЗ гистаминовых рецепторов может указывать на общую часть компенсаторных механизмов патологической гиперсинхронизации, лежащей в основе эпилептогенеза. Предполагается, что изменения в гистаминергической иннервации областей префронтальной коры может вносить вклад в формирование коморбидных эпилепсии психопатологий.

*Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00484.*

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ НЕРВНЫХ ПРОЦЕССОВ У СТУДЕНТОВ

Михайлова Л. А.\*

*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск*

\*e-mail: krasphysiol@mail.ru

Эффективность адаптации студентов к образовательному процессу в вузе зависит от целого ряда факторов, к которым можно отнести свойства нервной системы (сила нервных процессов, уровень функциональной подвижности и их уравновешенность).

Обследовано 288 студентов младших курсов вузов медицинского и гуманитарного профиля в возрасте от 18 до 22 лет. При использовании анализатора УПФТ-1/30-«Психофизиолог» («Медиком МТД») определяли показатели сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), и теппинг-теста, а также функциональная подвижность нервных процессов, отражающих индивидуальные особенности функций восприятия, внимания и мышления и объем механической и смысловой памяти. Материалы обработаны методами вариационной статистики с расчетом медианы и квартилей, различия между группами оценивали по U-критерию Mann-Whitney и H-критерию Kruskal–Wallis.

Показатель среднего времени реакции при выполнении СЗМР превышает нижнюю границу, что говорит о высокой продуктивности работы нервной системы как в исходном состоянии, так и на всех этапах выполнения хронорефлекторной реакции. У обследованных студентов слабо реализуются задачи, в основе которых лежат процессы дифференцировочного торможения. Подтверждением этого служит уровень расчетных коэффициентов: интегрального показателя надежности и коэффициентов скорости (быстродействия), стабильности и качества выполнения СЗМР. Большинство (около 2/3) студентов имеют высокие показатели функциональной подвижности нервных процессов, лишь каждый десятый может быть отнесен к инертному типу с низким уровнем подвижности нервных процессов. Девушки отличались более высоким коэффициентом подвижности нервных процессов ( $p=0,027$ ) и продуктивности результатов ( $p=0,048$ ). Уровень качества во всех группах ниже стандартных средних величин. Значимо более высокие показатели по объему механической памяти выявлены у юношей ( $p=0,013$ ), а объема смысловой памяти были на одинаково высоком уровне.

Определены выражения для факторов, характеризующих нейродинамические процессы, которые включают лабильность, выносливость, уровни стабильности и качества деятельности, а также среднее время сложной зрительно-моторной реакции на различных этапах ее выполнения, что должно учитываться при подаче учебного материала.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ИНДУЦИРОВАННЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ ИЗ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У FUS-ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Нагиев К. К.<sup>1,\*</sup>, Ахмадиева Л. А.<sup>1</sup>, Ленина О. А.<sup>3</sup>, Гомзикова М. О.<sup>2</sup>, Салафутдинов И. И.<sup>1</sup>, Петров К. А.<sup>3</sup>, Ризванов А. А.<sup>2</sup>, Мухамедьяров М. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

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

<sup>3</sup>Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

\*e-mail: drkerim@mail.ru

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее, фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением мотонейронов. Перспективным подходом к лечению БАС является применение бесклеточных технологий, например микровезикул. Микровезикулы, полученные из мезенхимных стволовых клеток (МСК), демонстрируют противовоспалительные и нейропротективные свойства, в том числе на моделях нейродегенеративных заболеваний.

Исследование проводилось на трансгенной линии мышей с эктопной нейроспецифической экспрессией укороченного гена FUS человека на генетическом фоне CD1. Были сформированы следующие группы мышей: мыши дикого типа; трансгенные FUS-мышцы, не получающие терапию (FUS); трансгенные FUS-мышцы с однократным введением микровезикул из 1 млн. нативных МСК (FUS-MV1), трансгенные FUS-мышцы с двукратным введением микровезикул из 1 млн. нативных МСК (FUS-MV2). МСК были получены из жировой ткани, полученной от здорового человека во время выполнения операции по медицинским показаниям. Под действием цитохалазина В из МСК были получены индуцированные микровезикулы, которые вводились трансгенным мышам с моделью БАС ретроорбитально на досимптомной стадии патологии (возраст мышей – 3 месяца). Проводилась оценка выживаемости мышей, динамики изменения массы тела, двигательных характеристик в тестах «Открытое поле», «Грип-тест», «Ротарод», «Бег на тредбане». На 70-й день после начала эксперимента количество выживших FUS-мышей, не получавших терапию, составило менее 10% от исходного количества мышей в группе. В течение эксперимента выживаемость мышей, получавших терапию микровезикулами, была лучше, чем у FUS-мышей. Средняя продолжительность жизни FUS-MV1-мышей была выше, чем у FUS-мышей. Кроме того, у FUS-мышей, получавших терапию микровезикулами, динамика ухудшения двигательных показателей была значительно менее выражена в сравнении с FUS-мышцами, не получавшими терапию.

В ходе исследования было выявлено положительное влияние трансплантации микровезикул из МСК человека на выживаемость, среднюю продолжительность жизни и двигательные характеристики FUS-мышей с моделью БАС. Результаты свидетельствуют о перспективности применения терапии индуцированными микровезикулами из МСК для замедления прогрессирования БАС в модели на животных.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00438.*

### **НОВЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ В РЕФОРМИРОВАНИИ СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В НЕРВНОЙ ТЕРМИНАЛИ**

Нифантова Н. В. \*, Шишков А. Г., Сопова Е. С., Коренькова О. М., Шупляков О. В.

*Институт трансляционной биомедицины, СПбГУ, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: n.nifantova@gmail.com

В химическом синапсе выделение нейромедиатора происходит за счет экзоцитоза синаптических везикул (СВ). При повышенной активности синапса мембраны, содержащие белки СВ, захватываются обратно с образованием объёмных инвагинаций и эндосом, служащих затем материалом для реформирования СВ путем клатрин-зависимого эндоцитоза. Захват мембраны регулирует мембраносвязывающий белок синдапин 1. Нарушение его функции приводит к поведенческим нарушениям. Мыши с нокаутом по гену синдапина 1 страдают от эпилептоподобных припадков (Koch, Spiwoks-Becker et al. 2011). Снижение экспрессии синдапина играет роль в развитии шизофрении (Dumont and Lehtonen 2022).

Функцией синдапина долгое время считалось вовлечение механофермента динамина 1 в процесс срезания мембранных инвагинаций, «bulk» эндоцитоз (Clayton and Cousin 2009). Однако недавно было показано, что синдапин 1 способен служить белком-адаптером между мембраной и динамином, способствуя его предварительному аккумулярованию в периактивной зоне для последующего сверхбыстрого эндоцитоза (Imoto, Raychaudhuri et al. 2022). Цель нашего исследования – выяснить роль взаимодействия между синдапином и динамином в процессе формирования синаптических везикул, нарушив его в живом синапсе.

В качестве модельной системы в исследовании использовали гигантский ретикуло-спинальный синапс миноги. Взаимодействие синдапина 1 с динамином 1 нарушалось микроинъекцией в аксон Fab-фрагментов антител к SH3-домену синдапина. Локализацию синдапина 1 выявляли с помощью антител против синдапина миноги (Andersson, Jakobsson et al. 2008) методом «pre-embedding»-иммуноголд. Ультратонкие срезы синапсов изучались с помощью просвечивающей электронной микроскопии. Анализ 3D-реконструкции синапсов показал, что при нарушении взаимодействия синдапина 1 с динамином в синапсе наблюдается увеличение числа свободных эндосом в 3 раза по сравнению с контролем. Была определена локализация синдапина 1 при стимуляции с частотой 5 Гц в течение 20 мин. Белок преимущественно локализовался на поверхности мембранных инвагинаций и эндосом независимо от клатрин-окаймленных ямок и практически отсутствовал на мембране периактивной зоны.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что при повышенной синаптической активности синдапин 1 выступает негативным регулятором активности динамина в отношении срезания инвагинаций с пресинаптической мембраны. Предполагается, что связанный на мембране инвагинаций динамин затем участвует в генерации СВ.

*Финансовая поддержка: гранты Российского научного фонда № 21-15-00227, СПбГУ 93026688.*

### **ОЦЕНКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И НЕЙРОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОДЕЛИ МФТП-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6**

Павлова А. К. <sup>1,2,\*</sup>, Воронков Д. Н. <sup>2</sup>, Тимошина Ю. А. <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup>*ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва*

\*e-mail: pav\_nastasya@mail.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, характеризующееся постепенным нарастанием моторной симптоматики, что связано с прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов компактной части черной субстанции (кЧС) и снижением уровня дофамина в стриатуме. (Тимофеева А. А. и др., 2022). Одной из наиболее распространенных моделей для воспроизведения паркинсонизма на животных является введение 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (МФТП). Целью данной работы является исследование поведенческих и нейроморфологических изменений на модели МФТП-индуцированного паркинсонизма у мышей C57BL/6 при хроническом введении низких доз токсина.

В эксперименте мышам (n=11) подкожно ежедневно в течение 35 дней вводили МФТП в дозе 3 мг/кг, контрольной группе (n=12) вводили физиологический раствор в объеме 0,1 мл. Развитие двигательных нарушений оценивали в тесте “Ходьба по наклонной решетке”, нарушение рабочей памяти оценивали с помощью “У-образного лабиринта”. Морфологические изменения подтверждали иммуноцитохимическим окрашиванием антителами к тирозингидроксилазе – ключевому ферменту синтеза дофамина. Общий патогенез, митохондриальную дисфункцию и уровень

антиоксидантной защиты устанавливали с помощью окрашивания антителами к микроглии, цитохромксидазе и супероксиддисмутазе соответственно. Концентрацию дофамина и его метаболитов в стриатуме определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Введение МФТП не привело к развитию моторной симптоматики. На 5 неделе эксперимента в тесте “Ходьба по наклонной решетке” увеличилось количество ошибок, что свидетельствует о нарушении мелкой моторики. В “У-образного лабиринта” наблюдали ухудшение пространственной памяти, выражающееся в увеличении числа повторных заходов в рукав. При введении данной дозы нейротоксина количество нейронов кЧС уменьшилось, снизилась интенсивность окраски тирозингидроксилазы в стриатуме, что указывает о дегенерации аксонов кЧС; уменьшилась концентрация дофамина в стриатуме, а соотношение ДОФУК/ДА увеличилось, что свидетельствует об ускорении метаболизма дофамина, вызванном патологическим процессом. Также было установлено увеличение интенсивности окраски цитохромксидазы и супероксиддисмутазы, увеличение количества клеток микроглии.

Таким образом, было показано истощение дофамина и повреждение аксонных терминалей ДА-ергических нейронов в стриатуме, сопровождающееся поведенческими нарушениями. Эта модель может быть использована для тестирования различных нейропротекторов.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ NMDA И AMPA РЕЦЕПТОРОВ В ВЕНТРАЛЬНОМ ГИППОКАМПЕ КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОМ СОСТОЯНИИ**

Прокопенко Е.С.<sup>1,2,\*</sup>, Надей О.В.<sup>1</sup>, Агалакова Н.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: prokopenko.ekaterina01@mail.ru

Большое депрессивное расстройство – серьезное заболевание, увеличивающее риск инвалидности и смертности. Однако полного понимания нейробиологических особенностей его течения не существует, а последние исследования указывают на низкую эффективность существующих антидепрессантов. Различия в течении и степени тяжести БДР у людей разного возраста указывают на возрастные особенности этого заболевания. Развитие депрессивного расстройства сопровождается нарушением когнитивной гибкости и настойчивыми негативными убеждениями, что может быть связано с патологическими изменениями в структурах мозга, участвующих в запоминании. Консолидация памяти зависит от нескольких форм синаптической пластичности, важную роль в которых играют AMPA и NMDA рецепторы. Целью работы было оценить изменение экспрессии генов, кодирующих субъединицы NMDA и AMPA рецепторов, в вентральном гиппокампе крыс разных возрастных групп при развитии депрессивно-подобного состояния (ДПС).

Для моделирования ДПС самцы крыс Wistar возрастом 3, 10 и 20 месяцев подвергались процедуре хронического непредсказуемого стресса (ХНС). Для оценки развития ДПС проводили тест предпочтения сахарозы и поведенческие тесты. Изменения экспрессии генов субъединиц AMPA и NMDA рецепторов в вентральном гиппокампе крыс оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени. К концу эксперимента у животных развивалась ангедония и состояние поведенческого отчаяния, что указывало на развитие ДПС. В вентральном гиппокампе крыс всех возрастных групп не было выявлено достоверных изменений экспрессии генов Grin1 и Grin3a. В группах 10- и 20-месячных крыс достоверно снижалась экспрессия генов Grin2a и Grin2b, хотя в группе молодых крыс уровень этих генов оставался стабильным. Однако у 3-месячных животных наблюдалось достоверное увеличение экспрессии гена Grin2c. Изменений экспрессии генов Gria1 и Gria2 у крыс всех возрастных групп не было выявлено. Однако у 3-месячных крыс наблюдалось достоверное увеличение экспрессии гена Gria3, которое может указывать на увеличение числа Ca<sup>2+</sup> проницаемых AMPA рецепторов в мембранах клеток гиппокампа.

Таким образом, при развитии ДПС в вентральном гиппокампе крыс разного возраста наблюдались различные изменения экспрессии генов субъединиц NMDA и AMPA рецепторов, которые могут указывать на изменение их соотношения в синапсах. В целом, такие отличия свидетельствуют о различных механизмах, лежащих в основе развития ДПС в разном возрасте.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ПЛАСТИЧНОСТЬ СИСТЕМ ФАЦИАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У БЕЛОЙ МЫШИ**

Проничев И. В.\*, Мокрушина Е. А., Худякова Н. А.

*Удмуртский государственный университет, г. Ижевск*

\*e-mail: ipronichev@yandex.ru

Формирование функционального комплекса лицевых мышц у млекопитающих приводит к установлению сложных взаимоотношений между отдельными его элементами. Несомненно, что вместе с развитием и усложнением

лицевой мускулатуры формировались и новые центральные системы управления данными мышцами.

Ранее нами выявлены две основные системы регуляции активности лицевой мускулатуры у белой мыши- кортико- и тектофациальная. Общим звеном для этих систем являются ядра шва. Учитывая важную роль дофамина для моторного неокортекса и серотонина для ядер шва, нами проведены серии экспериментов по отключению влияний данных медиаторных систем на системы регуляции фациального контроля. В первой серии экспериментов проводили электрофоретическое введение 6-гидроксидофамина (6-ГДА) Концентрация 2 мг/мл. Билатерально с координатами кончика электрода P=1,0 мм, L(R)=1,0 мм на глубину 4,1 мм. Параметры одиночных импульсов: длительность 200 мс, на аноде, сила тока 10-15 мкА в течение 10 мин. Через неделю картировали моторный неокортекс. Исследование не выявило драматичных изменений в порогах возбудимости двигательных ответов (ДО) лицевых мышц, однако привело к каудальному смещению границ двигательных представительств (ДП) вибрисс и верхней губы. Во второй серии экспериментов проводили отключение ядер шва с помощью метода распространяющейся депрессии. Микроэлектрод (МЭ), заполненный 20 % раствором хлорида калия и метиленового синего, вводили в дорсальное, большое, бледное и скрытое ядра шва (ЯШ). После отключения ЯШ осуществляли микростимуляцию (МС) верхнего двухолмия (ВД). Для МС использовали МЭ с диаметром кончика 5-10 мкм и сопротивлением 1,5 МОм, заполненным 1,5 М цитратом натрия. Параметрами МС служили 7 импульсов в пачке длительностью 0,4 мс, частотой 300 импульсов в секунду, интенсивностью тока от 15 до 35 мкА на катоде.

В данной серии экспериментов также выявлены изменения в конфигурации ДП мышц в верхнем двухолмии. Изменились как границы, так и размеры ДП мышц, о чем свидетельствует достоверное увеличение площади данных ДП. Различный характер ДО мышц на микростимуляцию ВД при отключении различных ЯШ указывает на дифференцированное влияние ЯШ в регуляции тектофациальных взаимодействий.

Таким образом, поочередное отключение ключевых структурных компонентов фациальных систем регуляции не приводило к фатальным нарушениям в работе этих систем, что говорит о высокой пластичности и компенсаторных возможностях данных систем.

### **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ Кальциевой АТФАЗЫ SERCA ПРЕДОТВРАЩАЮТ ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ ШИПИКОВ В УСЛОВИЯХ НИЗКОЙ АМИЛОИДНОЙ ТОКСИЧНОСТИ**

Раковская А. В.<sup>1,\*</sup>, Пчицкая Е. И.<sup>1</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский Политехнический университет Петра Великого,

г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Юго-Западный Медицинский Центр Университета Штата Техас, г. Даллас, Техас, США

\*e-mail: rakovskaya.av@edu.spbstu.ru

Болезнь Альцгеймера (БА) – нейродегенеративное заболевание, которое влияет на процессы формирования и хранения памяти. Одна из гипотез о причинах возникновения БА – «кальциевая гипотеза», предполагающая, что нарушение регуляции механизмов клеточного гомеостаза кальция является основной движущей силой нейродегенерации (Krajnak et al., 2018). С целью поиска подходов для лечения БА была исследована новая терапевтическая мишень – кальциевая АТФаза SERCA, с помощью ее положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) (Rahate et al., 2020). Соединения ПАМ не влияют на базальную активность Ca<sup>2+</sup>-АТФазы SERCA, но увеличивают скорость выведения ионов кальция из цитоплазмы при повышенных уровнях его концентрации. Повышение уровней свободного внутриклеточного кальция в нейронах – один из основных патологических признаков болезни Альцгеймера.

Для оценки нейропротекторного потенциала ПАМ первичные гиппокампальные нейроны визуализировались путем проведения кальций-фосфатной трансфекции плазмидой, кодирующей GFP на 7 день культивирования *in vitro* (DIV). На 13-14 DIV в среду добавлялась олигомерная фракция Аβ до достижения концентрации 0,1 мкМ. За 24 часа до фиксации добавлялись четыре различных соединения ПАМ с конечной концентрацией 0,1 мкМ. Серии конфокальных изображений нейронов были получены на микроскопе Leica TCS SP8 (2048 x 2048 пикселя, разрешение 0,034 мкм/пиксель). Обработка изображений производилась с помощью плагина SpineJ в программе ImageJ. Для изучения скорости экстракции кальция из цитозоля при воздействии ПАМ Ca<sup>2+</sup>-АТФазы SERCA на клетках линии НЕК293Т была проведена трансфекция полиэтиленамином с кальциевым сенсором GCaMP5.3. Оценка кальциевой динамики экстракции кальция из цитозоля проводилась с помощью ионофора иономицина с конечной концентрацией 0,1 мкМ.

При анализе морфометрических параметров дендритных шипиков наилучшие результаты продемонстрировали соединения NDC-9009 и NDC-9136, увеличивая площадь головки дендритных шипиков в условиях амилоидной токсичности до уровня сопоставимым с контрольной группой. При оценке экстракции кальция из цитозоля на культуре клеток линии НЕК293Т, оптимальные значение по параметрам: скорость экстракции и пиковое значение концентрации кальция, были также зарегистрированы у соединений NDC-9009 и NDC-9136. Там образом, продемонстрирован нейропротекторный эффект ПАМ на клеточной модели болезни Альцгеймера и оптимальные результаты по скорости экстракции кальция из цитозоля на клеточной культуре НЕК293Т.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00049 (Безпрозванный И. Б.).

**ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА РЕЦЕПТОРА PPAR $\gamma$  ПИОГЛИТАЗОНА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В РЕГУЛЯЦИЮ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА, В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ЭПИЛЕПСИИ У КРЫС**

Рогинская А. И.<sup>1,2\*</sup>, Коваленко А. А.<sup>1</sup>, Зубарева О. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
г. Санкт-Петербург

\*e-mail: roganna5500@gmail.com

Около 30% больных эпилепсией резистентны к проводимому лечению, что делает актуальным поиск новых средств терапии. Среди новых потенциальных препаратов рассматриваются агонисты рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPARs). PPARs ( $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  и  $\gamma$ ) – это ядерные транскрипционные факторы, регулирующие экспрессию ряда генов, участвующих в обмене углеводов и липидов, развитии воспалительных реакций, клеточной дифференцировки и апоптоза. За счет нейропротекторных и противовоспалительных эффектов, агонисты PPARs считаются перспективными для терапии ряда нервно-психических заболеваний, включая эпилепсию. Целью данной работы было исследование действия агониста рецептора PPAR $\gamma$  пиоглитазона (PG) на поведение и экспрессию генов белков, вовлеченных в регуляцию эпилептогенеза, в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии (TLE) у крыс.

Судороги индуцировали у крыс самцов Wistar в возрасте 7-8 недель. Животным вводили раствор LiCl (в/б, 127 мг/кг), затем спустя 24 часа метилскополамин (в/б, 1 мг/кг), через 40 минут – пилокарпин (в/б, 20-30 мг/кг, по 10 мг/кг до достижения выраженных судорог). Контрольным крысам пилокарпин не вводился. PG вводили в/б курсом: первая инъекция в дозе 7 мг/кг через 75 минут после пилокарпин-индуцированного эпилептического статуса, затем по 1 мг/кг, 1 раз в день, с интервалом 24 часа, в течение 7 дней, после чего крыс тестировали в поведенческих тестах Открытое поле и Социальный тест, далее через сутки осуществляли забор мозга для дальнейшего анализа экспрессии генов Nlrp3, Aif1, Tnfa, Gfar, Il1b, Il1rn, Bdnf, S100a10, Fgf2 и Tgfb1 методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Проведенные исследования показали, что в височной коре TLE крыс имеет место усиление экспрессии провоспалительных белков и маркеров активации глиальных клеток в гиппокампе и височной коре. Эти изменения сопровождаются гиперактивностью в Открытом поле и нарушениями коммуникативного поведения в Социальном тесте. PG ослабляет выраженность пилокарпин-индуцированных нарушений поведения. Его введение не оказывает существенного влияния на экспрессию генов провоспалительных факторов и маркеров активации глии, однако он усиливает экспрессию генов нейропротекторных белков S100a10 и Tgfb1 в височной коре, а также нивелирует TLE-индуцированные изменения экспрессии генов ростовых факторов Fgf2 и Bdnf в дорзальном гиппокампе.

Результаты позволяют рассматривать пиоглитазон в качестве потенциального терапевтического средства при лечении эпилепсии.

*Поддержано грантом Российского научного фонда № 23-25-00480.*

**ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МИМЕТИКОВ РАЗЛИЧНЫХ ПЕТЕЛЬ BDNF НА ПАМЯТЬ *in vivo* И НА СВОЙСТВА СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ В СРЕЗАХ ГИППОКАМПА**

Рогозин П. Д.<sup>1,\*</sup>, Волкова А. А.<sup>2,3</sup>, Кондратенко Р. В.<sup>1</sup>, Поварнина П. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Научный центр неврологии, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: parogozin@yandex.ru

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF) – белок семейства нейротрофинов, вовлеченный в нейропротекцию, дифференцировку клеток, а также нейрогенез и синаптическую пластичность. В литературе имеется большое количество данных, свидетельствующих о высоком терапевтическом потенциале BDNF для лечения нейродегенеративных заболеваний. Однако применение нативного BDNF в клинике ограничено его неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и нежелательными побочными эффектами.

В данной работе изучали влияние на память в тесте распознавания нового объекта на крысах и на синаптическую передачу на переживающих срезах гиппокампа созданных в НИИ фармакологии имени В. В. Закусова под руководством академика РАН С. Б. Середенина и член-корреспондента РАН Т. А. Гудашевой дипептидных миметиков 1-й и 4-й петель BDNF, ГСБ-214 и ГСБ-106.

Дипептиды ГСБ-214 и ГСБ-106 вводили крысам-самцам линии Вистар внутривентрикулярно за 24 ч до фазы ознакомления с объектами. Тест проводили через 1 ч и 24 ч после ознакомления. В качестве критерия памяти использовали коэффициент дискриминации, который рассчитывали по формуле:  $(T_n - T_z) / (T_n + T_z)$ , где  $T_n$  – время исследования нового объекта,  $T_z$  – время исследования знакомого объекта.

Установлено, что ГСБ-214 (0,1 и 1,0 мг/кг) статистически значимо увеличивал коэффициент дискриминации по сравнению с контролем в тесте через 24 ч после ознакомления, что свидетельствует об улучшении долговременной

памяти. ГСБ-106 был не активен.

Ex vivo исследовано влияние острой аппликации ГСБ-214 и ГСБ-106 на вызванный популяционный ответ пирамидных нейронов CA1 при стимуляции коллатерали Шаффера в переживающих срезах гиппокампа крыс Вистар. Обнаружено, что в концентрации 1 мкМ ГСБ-106 способствует медленно развивающейся потенциации популяционного потенциала действия до  $169 \pm 17\%$  от фонового уровня у части срезов, эффект при этом не обнаруживался в пВПСР. ГСБ-214 такого эффекта не имел.

Ранее в экспериментах *in vitro* было показано (Gudasheva T.A. et al., 2016, Гудашева Т. А. и соавт., 2020), что ГСБ-214 и ГСБ-106 активируют TrkB рецепторы, однако ГСБ-214 активирует только R13K/АКТ и PLC $\gamma$  пострецепторные каскады, без активации MAPK/ERK, а ГСБ-106 – все три каскада. Полученные данные позволяют предположить, что для проявления мнемотропной активности *in vivo* миметиками BDNF необходима активация только R13K/АКТ без активации MAPK/ERK. В то же время ex vivo потенцияция синаптической передачи наблюдается при активации R13K/АКТ и MAPK/ERK.

### **ЗНАЧИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ОРТОДОНТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

Руннова А. Е.<sup>1,\*</sup>, Суетенкова Д. Д.<sup>1</sup>, Журавлев М. О.<sup>2</sup>, Парсамян Р. Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, г. Саратов

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов

\*e-mail: anefila@gmail.com

Представленная работа является пилотным исследованием особенностей влияния ортодонтического вмешательства на электрическую активность головного мозга. Практически здоровые добровольцы были разделены на три группы в соответствии с выраженностью аномалий зубочелюстной системы. Пациенты проходили лечение на основе брекет-систем или элайнеров. Начало использования систем коррекции зубных рядов является значительным стрессом за счёт изменений в пищевом поведении пациентов, в собственном восприятии, а также увеличенном сенсорном отклике (Djeu et al., 2005). Активность головного мозга регистрировалась дважды до и после ортодонтической коррекции. Все участники исследований во время регистрации ЭЭГ проходили компьютеризированное нейропсихологическое тестирование, включающее тесты повторения узора на матрицах, таблиц Шульте и пр.

Для численной обработки ЭЭГ был использован метод детекции колебательных паттернов, основанный на расчёте непрерывного вейвлетного преобразования, представленный и апробированный ранее в ряде работ (Runnova et al., 2021; Sergeev et al., 2021; Zhuravlev et al., 2022; Simonyan, 2022). Объективные характеристики колебательных ЭЭГ паттернов рассчитывались по непрерывным записям нейрофизиологической активности во время всего объёмного набора тестирований без какого-либо деления на различные периоды тестов или активные стадии и время отдыха.

Выполненная оценка колебательной структуры ЭЭГ показала, что разный уровень интенсивности коррекции положения зубных рядов/прикуса приводит к различным типам достоверных изменений активности затылочной области головного мозга. Количество паттернов в высокочастотных диапазонах увеличивается при использовании максимально интенсивных брекет-устройств, а в случаях более щадящей коррекции на базе элайнер-систем оказывается неизменным или даже снижается. Иерархическая кластеризация показала совпадение классов, оцениваемых по оценке единственного затылочного сигнала ЭЭГ (O1), и групп пациентов по ортодонтическому описанию.

Представленные результаты являются интересными с позиций изучения пластичности и устойчивости структур в активности головного мозга при стрессовом воздействии брекет/элайнер-систем. Кроме того, усредненный подход к оценке ЭЭГ записей позволяет приблизиться к решению задач разработки клинических методов анализа без привязки ко временной разметке определенных событий/действий пациента во время нейрофизиологического мониторинга.

*Финансовая поддержка: государственное задание Минздрава России № 056-00030-21-01 от 05.02.2021 г. “Теоретическое и экспериментальное исследование интегративной активности различных физиологических систем человека при стрессовых воздействиях” (номер государственного учёта НИОКТР 121030900357-3).*

### **ЗНАЧЕНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ УБАИНА НА ТРАНСПОРТ КАЛЬЦИЯ В НЕЙРОНАХ**

Сибаров Д. А.\*, Ильина М. А., Бойков С. И., Иванова М. А., Карелина Т. В., Антонов С. М.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург

\*e-mail: dsibarov@iephb.ru

Кардиотонические стероиды, в частности убаин, в субнанолярных концентрациях присутствуют в межклеточном пространстве в ЦНС. В нейронах первичной культуры убаин в концентрации 1 нМ не ингибирует Na/K-АТ-

Фазу, но регулирует внутриклеточные сигнальные каскады, существенно влияющие на баланс внутриклеточного кальция и выживаемость нейронов. В концентрациях 1 нМ и ниже убаин индуцирует нейропротекцию при экс-айтотоксическом стрессе, вызванном агонистами глутаматных рецепторов, поскольку поступление кальция через каналы глутамат-активируемых рецепторов компенсируется экструзией через Na/Ca-обменник, ко-локализованный с рецепторами в микродоменах липидной мембраны. В настоящем исследовании в моделях первичной культуры нейронов коры и срезов коры головного мозга крыс проведено сопоставление эффектов 1 нМ убаина на вызываемые NMDA кальциевые ответы до и после обработки метил-β-циклодекстрином. Предполагается, что эта процедура вызывает экстракцию холестерина из плазматической мембраны, что сопровождается разрушением липидных микродоменов и разобщением функционального взаимодействия Na/K-АТФазы, NMDA-рецепторов и Na/Ca-обменника. Для изучения этих взаимодействий с помощью конфокальной микроскопии измеряли флуоресценцию клеток, загруженных кальций-чувствительным красителем Fluo-8 AM.

В модели первичной культуры нейронов убаин снижал амплитуду кальциевых ответов нейронов приблизительно в 2.5 раза, однако в случае предварительной экстракции холестерина 30 мин инкубацией клеток в 1.5 мМ растворе метил-β-циклодекстрина, эффект убаина на вызываемые NMDA кальциевые ответы нейронов исчезал. Последующее возвращение холестерина в мембрану клеток инкубацией в водорастворимой форме холестерина восстанавливало способность убаина достоверно подавлять кальциевые ответы нейронов при аппликации NMDA.

В экспериментах на срезах коры новорожденных крыс (P1-3) NMDA добавляли в перфузионный раствор на 150 с, затем к NMDA на следующие 150 с добавляли убаин. Убаин вызывал значительное снижение кальциевых ответов, вызванных NMDA, что вероятнее всего может защищать взрослые нейроны коры головного мозга от перегрузки кальцием, вызванной гиперактивацией рецепторов NMDA. Аналогичный протокол использовали для срезов, предварительно обработанных метил-β-циклодекстрином, что предотвращало эффекты убаина.

Скорее всего, действие убаина зависит от локального функционального взаимодействия между NMDA-рецепторами, обеспечивающими поступление кальция, Na/Ca-обменником, удаляющим избыток кальция, и Na/K-АТФазой, взаимодействие которой с убаином усиливает функцию Na/Ca-обмена. Экстракция холестерина метил-β-циклодекстрином, вероятно, нарушает эту функциональную связь и предотвращает влияние убаина на концентрацию свободного кальция в цитоплазме нейронов.

*Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 21-15-00403.*

### ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ НЕЙРОНОВ РАЗНОЙ ЭРГИЧНОСТИ ЦЕНТРАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ГАНГЛИЙВ *LYMNAEA STAGNALIS* ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЛЮКОЗЫ

Сидоров А. В.\*

*Белорусский государственный университет, г. Минск, Беларусь*

\*e-mail: sidorov@bsu.by

Глюкозу можно рассматривать в качестве сигнальной молекулы, диффузно распространяющейся во внутренней среде организма и обеспечивающей неспецифические экстраинаптические эффекты в отношении совокупности нервных клеток, как это свойственно факторам объёмной передачи сигнала. Способность к детектированию её содержания в интерстиции является характерным свойством целого ряда центральных нейронов как позвоночных, так и беспозвоночных. Тем не менее, особенности реакции нервных клеток на действие указанного фактора в зависимости от их нейромедиаторной специфичности во многом остаются неясны.

При помощи стеклянных микроэлектродов изучены реакции ряда пептид- (RPaD1, VD1/RPaD2), дофамин- (RPeD1) и серотонин- (LPeD1) эргических нейронов в составе изолированной ЦНС моллюска *Lymnaea stagnalis* в ответ на пролонгированное (не менее 2 ч) действие высоких концентраций D-глюкозы (10 мМ). Кроме того, проведена оценка вызываемых нарастанием содержания глюкозы в гемолимфе изменений лёгочного дыхания, локомоции и оборонительных реакций животных.

Установлено, что 10-ти кратное повышение уровня глюкозы во внутренней среде (с 0,2 до 2-4 ммоль/л), ассоциируется с модификацией оборонительных реакций (увеличение доли слабых защитных ответов), лёгочной респирации (снижение частоты дыхания, отмечаемое на фоне возрастания длительности одиночного респираторного акта), при практически неизменной двигательной активности моллюсков. В отношении всех исследованных нейронов была отмечена выраженная (10-15 мВ) деполяризация мембраны, сопровождаемая увеличением (RPaD1) или уменьшением (RPeD1) частоты спонтанной импульсации клеток. Частотные характеристики VD1/RPaD2 и LPeD1 в условиях гипергликемии остаются без изменений. Пассивные свойства мембраны изученных клеток (сопротивление, вольт-амперная характеристика), также, практически не изменяются, в то время как увеличение ёмкости мембраны отмечалось в отношении LPeD1 и VD1/RPaD2. Для амплитудно-временных характеристик потенциала действия, при действии глюкозы, было отмечено увеличение длительности фаз де- и реполяризации (RPaD1, VD1/RPaD2), при относительной стабильности этих показателей у RPeD1 и LPeD1. Изменения амплитудных параметров спайка, как правило, были не столь выражены.

Предполагается, что модуляторное действие высоких концентраций глюкозы в центральных нервных ганглиях



беспозвоночных носит избирательный характер, в зависимости от медиаторного обеспечения клеток, составляющих основу той или иной нейронной сети, вовлечённой в реализацию соответствующей поведенческой программы.

*Финансовая поддержка: грант № Б22-105 (Белорусский республиканский фонд фундаментальных исследований).*

### **ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ NMDA-РЕЦЕПТОРОВ НА ЭЛЕКТРОГЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕЙРОНОВ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ**

Силантьева Д. И.<sup>1,\*</sup>, Арсланов А. И.<sup>1</sup>, Муранова Л. Н.<sup>1</sup>, Богодвид Т. Х.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Казанский Федеральный Университет, г. Казань*

<sup>2</sup>*Поволжская академия физической культуры, спорта и туризма, г. Казань*

\*e-mail: DISilanteva@kpfu.ru

К настоящему времени накопилось достаточно информации, подтверждающей наличие NMDA-рецепторов у беспозвоночных животных. Известно об их участие в формировании долговременной потенциации, и как результат в процессе образования долговременной памяти. Однако не очевидна роль данных ионотропных рецепторов в электрогенезе нейронов различных функциональных групп.

Эксперименты были выполнены на брюхоногих моллюсках *Helix lucorum*. При исследовании немедленных эффектов блокады NMDA-рецепторов МК-801 добавляли в концентрации 30 мкмоль/л в раствор, омывающий препарат нервной системы животного. При исследовании хронического эффекта блокады NMDA-рецепторов производили ежедневные инъекции МК-801 в концентрации 0,25 мг/кг веса животного в течение пяти дней. В нейронах висцерального ганглия регистрировались мембранный потенциал, порог генерации и амплитуда потенциала действия. В премоторных нейронах париетального ганглия регистрировались амплитуда и длительность фоновых ВПСП, и мембранный потенциал.

Было найдено, что в спонтанно-активных нейронах висцерального ганглия при добавлении МК-801 в раствор наблюдалось достоверное гиперполяризационное смещение мембранного потенциала до  $43,6 \pm 0,57$  мВ, по сравнению со значениями до добавления блокатора ( $40,21 \pm 1,5$  мВ) ( $p < 0,05$ ). Также достоверно увеличивался порог генерации и амплитуда потенциала действия ( $p < 0,05$ ). Анализ фоновых ВПСП при хроническом введении МК-801 показал, что во время блокады NMDA-рецепторов в премоторных нейронах париетального ганглия достоверно увеличивалась длительность ВПСП, в то время как их амплитуда снижалась. Мембранный потенциал премоторных интернейронов достоверно не изменялся, но наблюдалась тенденция к его смещению в сторону гиперполяризации.

Таким образом, не исключено что ток ионов через ионотропные NMDA-рецепторы нейронов брюхоногих моллюсков участвует в поддержании мембранного потенциала спонтанно-активных нейронов, а в премоторных интернейронах париетального ганглия – в формировании ВПСП, в меньшей мере оказывая влияние на мембранный потенциал.

*Работа поддержана Программой стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).*

### **ВЛИЯНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ТРЕВОЖНО-ПОДОБНОГО СОСТОЯНИЯ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ВИНОГРАДНОЙ УЛИТКИ**

Силантьева Д. И.<sup>\*</sup>, Чумарина А. И.

*Казанский Федеральный Университет, г. Казань*

\*e-mail: DISilanteva@kpfu.ru

Известно, что некоторые поведенческие компоненты тревожности могут присутствовать у беспозвоночных животных. Целью данного исследования являлось изучение изменений оборонительных и двигательных реакций брюхоногих моллюсков при формировании тревожно-подобного состояния, а также определение влияния тревожно-подобного состояния на характеристики нейронов, включенных в выполнение данных реакций.

Тревожно-подобное состояние вырабатывали у моллюсков вида *Helix pomatia*, путем предъявления электрических стимулов в область головы с произвольным интервалом в два этапа по 4 дня каждый, с перерывом между ними в 10 дней. Были исследованы следующие поведенческие параметры: изменение длины подошвы, время прохождения одиночной сократительной волны, скорость локомоции; длительность закрытого состояния пневмостома и время ретракции омматофоров. В электрофизиологической части эксперимента исследовались такие параметры электрической активности командных нейронов как мембранный потенциал покоя ( $V_m$ ), частота возникновения ВПСП различной амплитуды.

Анализ локомоторной активности показал достоверные увеличения средней длины подошвы животных, скорость локомоции и снижение времени прохождения одиночной сократительной волны на 17 день эксперимента. Анализ оборонительного поведения выявил достоверное увеличение времени закрытого состояния пневмостома на 17 день эксперимента и увеличение времени ретракции омматофоров на 18 день исследования. Исследование

электрофизиологических параметров командных нейронов после формирования тревожно-подобного состояния показало достоверное смещение мембранного потенциала в сторону деполяризации и увеличение количества низкоамплитудных ВПСП, лежащих в диапазоне значений от 0,1 до 1 и исчезновению высокоамплитудных ВПСП.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате формирования тревожно-подобного состояния происходит повышение скорости локомоции, снижение исследовательской активности и повышение оборонительной реакции. На клеточном уровне данное состояние вызывает деполяризационное смещение потенциала покоя командных нейронов, и происходит увеличение количества низкоамплитудных ВПСП, приходящих на данные нейроны со стороны сенсорных клеток, совместно с исчезновением высокоамплитудных.

*Работа поддержана Программой стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).*

### **ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ НЕЙРОГЛИАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЫ ГИППОКАМПА ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ С ДЕФИЦИТОМ ГЕНА *HPRT1***

Скоркина М. Ю.\* , Зеленцова А. С., Жунусов Н. С., Дейкин А. В.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет,  
г. Белгород*

\*e-mail: skorkina@bsu.edu.ru

Фундаментальный метаболический дисбаланс при синдроме Лиша-Нихана заключается в нарушении рециркуляции пуринов, вследствие недостаточности или полного выключения фермента гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (HGprt), с последующей активацией синтеза пуринов *de novo*. При этом одним из главных механизмов развития митохондриальной дисфункции при закладке нейронов с дефицитом  $HG_{prt}$  является недостаточность синтеза АТФ в период пролиферации и дифференцировки клеток. Целью работы явилось изучить биоэнергетическую функцию митохондрий первичной смешанной культуры нейронов мышей, несущих человекоподобную мутацию гена *Hprt1*.

Для приготовления первичной смешанной культуры нейронов использовали гиппокамп мышей, являющийся моделью синдрома Лиша-Нихан, полученных CRISPR с делецией TCG в первом экзоне (*Hprt1 del8Val*). Ткань мозга забирали у 18-ти дневных эмбрионов. В качестве контроля для сравнения метаболических параметров использовали 18-ти дневных эмбрионов мышей линии F1 (CBA/lac \*C57BL/6). Первичную смешанную культуру нейронов гиппокампа культивировали в 8-ми луночных планшетах (Agilent, USA) в течение 14 дней. Энергетический фенотип анализировали, используя набор Cell Energy Phenotype (Kit 103325-100, Adigent, USA). Концентрация стрессового раствора олигомицин/FCCP, которую вносили в порт картриджа, составила 2,0/1,0  $\mu$ M. Полученные экспериментальные данные обрабатывали, используя программу Wave 2.6 (USA). Результаты экспериментальных данных обработаны с использованием программного продукта GraphPad Prism 8.

В результате выполненного исследования установлено снижение скорости потребления кислорода у мышей с нокаутом гена *HPRT1* на 28 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Скорость закисления среды у мышей линии *HPRT1* составила  $23,45 \pm 2,83$   $\mu$ моль/мин, в то время как в контроле –  $4,17$   $\mu$ моль/мин. Метаболический потенциал нейронов у нейронов гиппокампа мышей линии *HPRT1* снижен на 29 % ( $p < 0,05$ ), а уровень гликолитических процессов в ткани увеличен на 148 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Таким образом, дисбаланс в обмене пуринов оказывает влияние на метаболический фенотип первичной нейроглиальной культуры эмбрионального гиппокампа, смещая тип метаболизма при закладке нейронов в сторону гликолитического обмена, вследствие энергетической дисфункции митохондрий. Не исключено, что триггерами митохондриальных изменений могут выступать ферменты и конечные продукты обмена пуринов, такие как ксантиоксидаза и уровни активных форм кислорода.

*Финансовая поддержка Министерства науки и высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2021-1346.*

### **ОПТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕТАНИЗАЦИЯ НЕЙРОНОВ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ СНИЖАЕТ ИХ ДИРЕКЦИОНАЛЬНУЮ СЕЛЕКТИВНОСТЬ ПО МЕХАНИЗМУ ГЕТЕРОСИНАПТИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ**

Смирнов И. В.<sup>1,\*</sup>, Осипова А. А.<sup>2</sup>, Смирнова М. П.<sup>1</sup>, Бородинова А. А.<sup>1</sup>, Малышев А. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

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

\*e-mail: ivan.vas.smirnov@gmail.com

Долговременная синаптическая пластичность играет важную роль в функционировании нейронных сетей в процессах развития, перцепции, обучении и памяти. Одной из форм синаптической пластичности является гетеросинаптическая пластичность, которая приводит к неспецифическому изменению синаптических входов от неактивных пресинаптических нейронов при активации постсинаптических клеток. Несмотря на большое коли-

чество работ, посещённых этому феномену, роль гетеросинаптической пластичности в работе нейронных сетей *in vivo* на сегодняшний день остается малоизученной. Популярной моделью гетеросинаптической пластичности является внутриклеточная тетанизация постсинаптических нейронов, которая заключается в индукции высокочастотных пачек потенциалов действия в регистрируемом нейроне. В ходе нашей работы мы исследовали влияние гетеросинаптической пластичности, индуцированной оптогенетической тетанизацией (аналог внутриклеточной тетанизации), на свойства сенсорных ответов нейронов 2/3 первичной зрительной коры. Данная работа была выполнена на взрослых мышах линии C57BL/6, нейроны которых были трансдуцированы AVV вирусом, несущим «быстрый» канальный родопсин oChief. Оптогенетическая тетанизация осуществлялась путем подачи коротких световых импульсов через оптическое волокно, заведенное непосредственно в регистрирующий микроэлектрод, что позволяло осуществлять селективную стимуляцию единичных нейронов. В ходе выполнения исследования мы обнаружили, что оптогенетическая тетанизация приводит к изменению оптимальной ориентации и уменьшению дирекциональной селективности нейронов 2/3 слоя. Данные изменения сенсорных ответов сохранялись, по крайней мере, несколько часов после индукции пластичности, что может говорить об их долговременном характере. Для объяснения подобных изменений в свойствах зрительных ответов мы использовали модель дирекциональной селективности на основе математической модели нейрона leaky integrate-and-fire (LIF). В ходе исследования нашей модели мы обнаружили, что наблюдаемое в экспериментах уменьшение дирекциональной селективности может обеспечиваться одновременной гетеросинаптической потенциацией тормозных и возбуждающих входов на исследуемый нейрон. Поскольку паттерн пачек потенциалов действия используемый для тетанизации схож с активностью единичных нейронов во время медленно-волнового сна мы предполагаем, что уровень дирекциональной селективности может модулироваться циклом сон-бодрствование, однако для подтверждения данной гипотезы требуются дальнейшие исследования.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00398П.*

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Соколова М. Г.<sup>1,2,3\*</sup>, Шавуров В. А.<sup>3</sup>, Сотникова Д. А.<sup>3</sup>, Сотников Н. С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup> *Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup> *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: sokolova.m08@mail.ru

**Введение.** Нейровоспаление можно определить, как процесс, при котором собственная иммунная система мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции, воздействия токсинов, нейродегенеративного процесса, стресса или старения.

Цель исследования: сопоставить длительность и тяжесть наследственных экстрапирамидных заболеваний с уровнем активности цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), белка апоптоза p53 и мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов.

**Материалы и методы:** было обследовано 48 больных наследственными экстрапирамидными заболеваниями (НЭПЗ): болезнь Паркинсона (n=25), хорея Гентингтона (n=12), болезнь Вильсона-Коновалова (n=11). Средний возраст больных 49,6 лет. Мужчины составляли 74%, женщины 26%. Было проведено клинико-неврологическое и лабораторное исследование. Контрольную группу составляли 30 здоровых добровольцев. Определение уровня фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), белка апоптоза p53, мозгового нейротрофического фактора (МНТФ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотке крови. Статистическая обработка производилась с использованием пакета STATISTICA 9.0 (USA).

**Результаты:** Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови больных НЭПЗ (74,30 [46,42; 94,88] нг/мл) статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем в контрольной группе (11,20 [10,17; 20,55] нг/мл). Концентрация мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови пациентов НЭПЗ (16123 $\pm$ 2132 пг/мл) статистически ниже, чем в контрольной группе (21878 $\pm$ 5470 пг/мл) ( $p < 0,01$ ). Данные иммуноферментного анализа свидетельствуют о том, что концентрация апоптотического белка p53 в сыворотке крови больных НЭПЗ (14,0 [8,0; 68,6] Е/мл) статистически значимо ( $p < 0,01$ ) выше, чем в контрольной группе (0,0 [0,0; 0,4] Е/мл).

**Вывод:** Выявлена сильная корреляционная связь между низким уровнем мозгового нейротрофического фактора и высокими концентрациями цитокина фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и апоптотического белка p53 у пациентов с более длительным и тяжелым течением НЭПЗ. Данные изменения отмечаются на фоне низких концентраций МНТФ, отмечается истощение защитных механизмов в нервной ткани и происходит более выраженное развитие нейродегенеративного процесса, вследствие отсутствия блокирующего влияния на процесс нейровоспаления.

## НИЗКОЧАСТОТНАЯ ФОТОСТИМУЛЯЦИЯ ПАРВАЛЬБУМИНОВЫХ ИНТЕРНЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КАК МЕТОД КОНТРОЛЯ ЭПИЛЕПТИФОРМНОЙ АКТИВНОСТИ

Трофимова А. М.\*, Постникова Т. Ю., Проскурина Е. Ю., Зайцев А. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alina.trofimova1132@mail.ru

**Введение.** Низкочастотная электрическая стимуляция мозга используется для подавления судорожной активности у людей с эпилепсией (Proskurina et al., 2022). Низкочастотная стимуляция определенных типов клеток, например, оптогенетическая активация тормозных парвальбуминовых (PV) интернейронов, может рассматриваться как перспективный метод лечения резистентных форм эпилепсии (Lim et al. 2016). В данной работе мы исследовали влияние фотостимуляции PV-интернейронов на эпилептиформную активность в гиппокампе мозга мыши.

**Методы.** Работа была выполнена на 4-месячных мышах B6.129P2-Pvalb<sup>tm1(cre)Arbr/J</sup> (JacksonLab), экспрессирующих Cre-рекомбиназу в PV-интернейронах. Мышам по стереотаксическим координатам (AP: -4 мм, ML: 3,5 мм, DV: -3,5 мм) вводили аденоассоциированный вирусный конструкт (AAV9-EF1a-DIO-hChR2(H134R)-mCherry), несущий ген каналородопсина 2-го типа (ChR2), в поле CA1 гиппокампа. Эксперименты происходили через 4-5 недель на переживающих срезах головного мозга. Активацию интернейронов, экспрессирующих ChR2, проводили светом с длиной волны 470 нм с использованием лазерного диод-волоконного источника света. Эпилептиформную активность вызывали в срезе аппликацией проэпилептического раствора с 4-аминопиридином (100 мкМ). Регистрацию полевых потенциалов производили в поле CA1 гиппокампа.

**Результаты.** Фотостимуляция PV-интернейронов приводила к возникновению разрядов в ответ на выключение света, что свидетельствует о синхронной активации пирамидных нейронов гиппокампа. При этом низкие частоты фотостимуляции интернейронов оказались более эффективными для модулирования эпилептиформной активности в поле CA1. Оптимальная частота фотостимуляции – 1Гц. Короткие по длительности фотостимулы также оказались более эффективны для синхронизации эпилептоподобной активности в гиппокампе.

**Заключение.** Использование низкочастотной оптогенетической стимуляции PV-интернейронов представляется перспективным подходом в контроле и подавлении судорожной активности.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00427.*

## ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И АДАПТАЦИИ К СТРЕССУ И БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН, ЖИВУЩИХ С ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ

Халезова Н. Б.<sup>1,2,\*</sup>, Рожков В. П.<sup>3</sup>, Захарова Н. Г.<sup>2</sup>, Сороко С. И.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>*Центр по профилактике и борьбе с СПИД и инфекционными заболеваниями, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: khalezo@gmail.com

**Введение:** Инфекция ВИЧ – прогрессирующее заболевание, поражающее иммунную систему. У большинства людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), болезнь сопровождается психическими переживаниями, преимущественно тревожно-депрессивного спектра, а также нарастающими когнитивными нарушениями.

**Цель исследования:** сравнительная оценка изменений нейродинамики (по данным частотно-временного анализа ЭЭГ) и развития психических расстройств у ЛЖВ, мужчин и женщин; анализ влияния структуры взаимосвязей ритмов ЭЭГ, характеризующих устойчивость к стрессу, на процессы психосоматической адаптации к болезни.

**Методы:** клинический психиатрический, лабораторный, количественная ЭЭГ. Показатели, характеризующие частотно-временную организацию (структуру взаимосвязей ритмов) ЭЭГ, получали на основе расчета условных вероятностей взаимопереходов волновых компонентов  $\beta$ ,  $\alpha$ ,  $\theta$ ,  $\delta$  ритмов ЭЭГ и использования методов теории графов и потоков в сетях, анализировали значения потоков  $P\beta$ ,  $P\alpha$ ,  $P\theta$ .

**Результаты:** Среди ЛЖВ, у женщин чаще, чем у мужчин выявляли тревожные переживания, астенические расстройства, нарушения сна. Различия частотно-временной организации ЭЭГ (величин  $P\beta$  и  $P\alpha$ ), связанные с полом, обнаружены как на 4-й, так и на 3-й стадии заболевания. Тревожное расстройство характеризовалось изменением величины  $P\beta$  у женщин,  $P\theta$  – у мужчин. Развитие психоорганического синдрома сопровождали уменьшение вклада  $\theta$ -активности в структуру взаимодействия ритмов ЭЭГ у мужчин и женщин, а также рост негативности  $P\alpha$  – усиление роли  $\alpha$ -диапазона во взаимодействии ритмов ЭЭГ в лобно-височных зонах у мужчин. Показана статистическая связь между уровнем Т-клеток (CD3, CD4) и величинами  $P\alpha$  и  $P\theta$ , отражающая тенденцию к деградации  $\alpha$ -ядра и формированию  $\beta$ -ядра взаимодействия волновых компонентов ЭЭГ при снижении показателей клеточного иммунитета. У женщин с ВИЧ-инфекцией, в сравнении с мужчинами, преобладает организация ЭЭГ с ростом высокочастотного ( $\beta$ ) ядра взаимодействия ритмов ЭЭГ, что характеризует снижение пластичности нейродинамических процессов и развитие патологического состояния.

**Заключение:** Показаны гендерные особенности психофизиологической адаптации к ВИЧ-инфекции и сопут-

ствующему стрессу. У женщин чаще, чем у мужчин формируется низкоадаптивный тип регуляции нейродинамических процессов, что проявляется более высокой частотой тревожных и депрессивных расстройств. При ведении больных с ВИЧ-инфекцией необходим персонализированный подход с учетом большей нуждаемости женщин в психологической и психофармакологической поддержке.

### **ИЗМЕНЕНИЕ АБСАННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ВЫСОКО- И НИЗКОЧАСТОТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ**

Цыба Е. Т.\*, Аббасова К. Р.

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

\*e-mail: evgeniya.tsyba@mail.ru

Абсанная эпилепсия – генетически обусловленная неконвульсивная форма генерализованной эпилепсии. Характеризуется спонтанными абсансными приступами, сопровождающимися утратой сознания и синхронными билатерально симметричными пик-волновыми разрядами (ПВР). В качестве модели абсансной эпилепсии используются крысы линии WAG/Rij. Согласно современной теории, разряды инициируются в периоральной области соматосенсорной коры и поддерживаются ретикулярным и релейными ядрами таламуса. Хотя роль коры головного мозга и таламуса в инициировании и распространении SWD широко признана, точные взаимодействия между кортикальным очагом и различными ядрами таламуса и их вклад в эти процессы все еще нуждаются в выяснении. Исследование проводилось на крысах линии WAG/Rij (n=6). Для регистрации ЭЭГ и электрической стимуляции крысам с помощью стереотаксического прибора под изофлурановым наркозом вживляли биполярные электроды в область соматосенсорной коры (Sml), дорсального стриатума и таламуса. Координаты структур были определены с помощью атласа. Реабилитационный период составлял не менее 7 дней. На восьмой день после операции проводили базовую запись, затем осуществляли поиск порога: параметры, при которых происходило прерывание не менее трех разрядов подряд. Затем, проводили высоко- (130Гц) и низкочастотную (10Гц) стимуляцию Sml с перерывом 2-3 дня. Стимуляцию осуществляли в режиме с обратной связью. После эксперимента проводили морфоконтроль. Сравнивали количество, среднюю продолжительность и ПВР индекс во время и после стимуляции в разных режимах. Статистическую обработку результатов проводили методом ANOVA для повторных измерений в программе GraphPad Prism 9. Высокочастотная стимуляция в среднем прерывает 75 % ПВР в течение стимуляции. Во время низкочастотной стимуляции Sml статистически значимо увеличивается количество ПВР (+80,9 %, p=0,03). Также обнаружена тенденция к увеличению ПВР индекса (+85 %, p=0,06). Высокочастотная стимуляция Sml эффективно прерывает пик-волновые разряды во время стимуляции, оказывая десинхронизирующее влияние на фокус абсансной эпилептической активности. Низкочастотная стимуляция, близкая по частоте к пик-волновым разрядам, коры достоверно увеличивает количество пик-волновых разрядов во время стимуляции, активируя стимулируемую область. Полученные результаты служат дополнительным подтверждением теории кортикального фокуса.

### **КРАТКОСРОЧНЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В СОСТОЯНИИ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГИППОКАМПА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ**

Черниговская Е. В.\*, Александрова Е. П., Ивлев А. П., Наумова А. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: chem755@mail.ru

Несмотря на значительный прогресс в изучении эпилепсии, основная патофизиология эпилептогенеза все еще остается неясной. Для эпилепсии характерна высокая распространенность сопутствующих заболеваний. Наиболее важные патологические последствия эпилепсии включают структурные и функциональные заболевания центральной нервной системы. Также среди больных эпилепсией часто встречаются сопутствующие психические заболевания – депрессия, повышенная тревожность и психоз. В реализации этих заболеваний важную роль играет глутамат. В связи с этим целью исследования было выявление краткосрочных и хронических нарушений в состоянии глутаматергической системы гиппокампа на модели височной эпилепсии.

Исследование проведено на модели височной эпилепсии – аудиогенные крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ), подвергнутые ежедневным звуковым стимуляциям в течение 14 и 21 дня. Иммуногистохимическим методом, Вестерн блот и RT PCR анализом была проведена оценка содержания белков, отвечающих за активацию глутаматергических нейронов гиппокампа. Как на ранней стадии формирования височной эпилепсии при коротком аудиогенном киндлинге (14 дней), так и при полностью сформированном заболевании (21 день) происходит активация продукции глутамата, сохраняющаяся через сутки после последнего судорожного припадка. На начальной стадии формирования височной эпилепсии не наблюдается значительных нарушений в его рецепторном связывании. Однако у животных с полностью сформированной височной эпилепсией через сутки после завершения эксперимента увеличивается экспрессия рецепторов глутамата, что позволяет предположить усиление влияния глутамата на клетки-мишени и дальнейшую синхронизацию возбуждения в гиппокампе.

Анализ глутаматергической системы гиппокампа через 7 дней после завершения эксперимента выявил сохраняющееся усиление продукции глутамата, что позволяет говорить о хроническом характере выявленных нарушений. Длительно сохраняющаяся повышенная активность глутаматергических нейронов гиппокампа очевидно при-

водит к дальнейшему развитию заболевания, усилению тяжести припадков и возникновению спонтанных судорог, характерных для височной эпилепсии. Мы предполагаем также, что выявленные нами нарушения регуляции глутаматергических нейронов гиппокампа, приводящие к усилению продукции глутамата вызывают эксайтотоксичность и являются причиной сопутствующих нейродегенеративных и неврологических заболеваний.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00101.*

### **ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ В ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ СЗН**

Широкова О. М.<sup>1,\*</sup>, Першин В. И.<sup>1,2</sup>, Заборская О. Г.<sup>1</sup>, Козляева Е. В.<sup>1</sup>, Чернов Я. В.<sup>1</sup>, Максимова Н. С.<sup>1</sup>,  
Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский институт, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,  
г. Нижний Новгород

\*e-mail: shirokovaom@gmail.com

Как и процесс старения, развитие нейродегенеративных заболеваний происходит по-разному у самцов и самок. Целью исследования являлось выявление корреляции между поведением мышей и экспрессией ряда генов, количественного соотношения белков при старении с учетом биологического пола у мышей линии СЗН.

Для сравнения были выбраны группы молодых (4 мес.) и старых (18-22 мес.) животных линии СЗН самки и самцы. Животные проходили процедуры поведенческого фенотипирования в тестах «Открытое поле», «Распознавание нового объекта» и «Водный лабиринт Морриса». Процедура выделения нуклеиновых кислот из гиппокампа производилась методом Vogreiter. Оценку экспрессии генов проводили с помощью ПЦР-смеси на основе SYBR Green I, (Biolabmix, Россия). Определение концентрации белка в коре того же полушария, клетки которого подверглись ПЦР-анализу, проводилось классическими методами с использованием спектрофотометрии: прямая спектрофотометрия, метод Бредфорда, метод Лоури либо определение по методу ВСА.

Поведенческие тесты на животных показали, что здоровое старение достоверно снижало двигательную активность и количество основных поведенческих актов у самцов, но не у самок. Снижение способности к обучению не зависело от пола, пространственная память в основном снижалась у самок. Имелась статистически достоверная разница в экспрессии гена BDNF между старыми и молодыми самками, также имеется тенденция к увеличению экспрессии гена BDNF у самок с возрастом. Исследование экспрессии гена Rela показало наличие статистически достоверного значительного снижения экспрессии у старых самок относительно старых самцов. Попарное сравнение относительной экспрессии гена Sigma1R у мышей линии СЗН показало различия между старыми и молодыми самцами, а также тенденцию к более высокому уровню экспрессии у молодых самок относительно молодых самцов. Анализ экспрессии гена STAT3 выявил статистически значимое различие – относительный уровень экспрессии у старых самок был ниже, чем у старых самцов. Анализ экспрессии гена vGAT у мышей линии СЗН при старении выявил статистически достоверное относительное увеличение экспрессии при попарном сравнении старых и молодых самцов. Количество рецепторов к инсулину у старых самок выше, чем у молодых. Значимых различий между остальными группами в количестве рецепторов к инсулину не наблюдалось. Уровень лептина у старых самок выше, чем у молодых. У самцов, как молодых, так и старых – уровень лептина ниже, чем у молодых самок. При оценке уровня белка phospho-stat-3 значимое различие замечено только между группами молодых самок и старых самцов: уровень белка в группе старых самцов был значительно выше.

Так, в ходе выполнения работы обнаружены значительные расхождения в экспрессии генов и уровнях содержания белков в клетках мозга между самками и самцами при старении.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-20043).*

### **НОВАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ РЕЗЕРВНОГО ПУЛА СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В НЕРВНОЙ ТЕРМИНАЛИ**

Шишков А. Г.\*, Нифантова Н. В., Сопова Е. С., Коренькова О. М., Шупляков О. В.

*Институт трансляционной биомедицины, СПбГУ, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: shishkov1999@yandex.ru

Нервные терминалы содержат кластеры синаптических везикул (СВ), заполненных нейромедиаторами, которые выделяются при нейрональной активности в результате экзоцитоза. В состоянии покоя часть СВ связана с пресинаптической мембраной, где образует функциональный пул везикул, готовых к экзоцитозу. Другая часть СВ составляет резервный пул, который вовлекается в процесс экзоцитоза при повышенной активности. Нарушение организации резервного пула СВ приводит к дефектам в способности к обучению и памяти, задержке рефлексов, а также к появлению эпилептических припадков (Gitler, Takagishi et al. 2004).

Было показано, что белок синапсин и актиновый цитоскелет являются основными компонентами резервного пула СВ. Ранее предполагалось, что актиновые филаменты образуют тяжи, к которым с помощью синапсина крепятся СВ (Greengard, Benfenati et al. 1994). Однако, недавние исследования показали, что резервный пул СВ представляет собой белковую жидкую фазу, основным компонентом которой является синапсин (Milovanovic and De Camilli 2017, Pechstein, Tomilin et al. 2020). Роль актиновых филаментов в новой модели оставалась неясна. Целью нашей работы являлось выяснить роль актинового цитоскелета в организации резервного пула синаптических везикул.

Для экспериментов использовали гигантский ретикулоспинальный синапс миноги, который имеет резервный пул, состоящий из сотен синаптических везикул. Локализацию актиновых филаментов в состоянии покоя и после стимуляции (5 Гц, 20 мин) определяли на срезах синапсов на световом уровне с помощью фаллоидина с флуоресцентной меткой, и на просвечивающем электронном микроскопе, используя антитела против актина, меченные коллоидным золотом. Для нарушения актинового цитоскелета проводили микроинъекции цитохалазина D в аксон с последующим анализом серий ультратонких 70 нм срезов синапсов в зоне микроинъекции. После цифровой обработки изображений проводили 3D реконструкцию с помощью ПО Amira. Исследование показало, что при синаптической активности F-актин формируется на периферии резервного пула СВ и окружает его. Инъекция цитохалазина D не влияет на организацию резервного пула в покое, однако приводит к его диссоциации от активной зоны пресинапса при синаптической активности.

Полученные результаты показывают, что актиновые филаменты, формирующиеся в периактивной зоне синапса вокруг резервного пула везикул, необходимы для удержания жидкой фазы синапсина в активной зоне для обеспечения непрерывного выделения медиатора при синаптической активности.

*Финансовая поддержка: гранты Российского научного фонда № 21-15-00227, СПбГУ 93026688.*

## **Симпозиум Новое в клинической физиологии сердца: от миокарда и венозного кровообращения до регуляции ритма (автоматизма)**

### **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ИЗОЛЯЦИЕЙ**

Бахтерева В. Д.\*, Сенаторова Н. А., Кокуева М. А., Фомина Е. В.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН,  
г. Москва*

\*e-mail: Bakhtereva74@gmail.com

Эксперимент SIRIUS-21 выполнялся как наземный аналог космической экспедиции продолжительностью 8 месяцев, в котором моделируются такие эффекты космического полета как изоляция, автономность, ограничение жилого объема, сенсорная депривация, искусственная среда обитания.

Проведено исследование динамики физической работоспособности 5 добровольцев (3 мужчин и 2 женщин) с целью апробации новых методик медицинского контроля для освоения дальнего космоса. Уровень физической работоспособности оценивался на основе локомоторного теста и теста на велоэргометре один раз в месяц в условиях изоляции и после завершения на  $10 \pm 2$  сутки. Регистрировались показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В локомоторном тесте использован предложенный нами показатель – лабильность ответа сердечно-сосудистой системы на изменение нагрузки. В первый месяц изоляции участники не выполняли никаких физических тренировок, чтобы оценить влияние сниженного уровня двигательной активности без мер профилактики. Со второго месяца были введены силовые и локомоторные тренировки.

В среднем по группе максимальная достигнутая мощность в тесте на велоэргометре значимо не изменилась в течение изоляции с тенденцией к увеличению мощности к 3-5 месяцу. Максимальное потребление кислорода значимо увеличилось к четвертому месяцу по сравнению с первым тестированием как в абсолютных (л/мин) ( $p=0,02$ ), так и в относительных величинах (мл/кг/мин) ( $p=0,003$ ). После шестого месяца изоляции максимальная ЧСС значимо снизилась по сравнению с первым месяцем ( $p=0,04$ ).

В период отсутствия мер профилактики в условиях изоляции отмечено значимое снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы при выполнении батареи тестов на работоспособность. Предложенная схема двухразовых тренировок позволила компенсировать влияние сниженного уровня физической активности на здоровье членов экипажа. К 4 месяцу изоляции в тесте на велоэргометре наблюдалась тенденция к приросту показателей максимальной достигнутой мощности, значимое увеличение максимального потребления кислорода, снижение физиологической стоимости работы, к 6 месяцу отмечено снижение ЧСС в ответ на нагрузку. Лабильность ответа сердечно-сосудистой системы на изменение нагрузки в локомоторном тесте увеличивалась в периодах с применением средств профилактики.

*Работа поддержана базовым финансированием РАН 63.1.*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОРИТМОВ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЕГО СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Билый А. М.<sup>1,2\*</sup>, Шадус М. А.<sup>2</sup>, Плохотюк Е. Н.<sup>1</sup>, Чебыкина А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет ИТМО, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: a.biliy@esmko.ru

Все в природе связано с различными циклами. Цикличность в чередовании фаз активной деятельности и покоя для восстановления является фундаментальным процессом в живой природе на разных уровнях организации (Полякова и соавт., 2021). У людей в организме насчитывается сотни различных биоритмов, но лишь некоторые, например, циркадные (или их еще называют суточными), имеют большее влияние на работоспособность. Поэтому важно учитывать свои индивидуальные биоритмы при разработке и обосновании различных режимов деятельности (Сысоев, Билый, 2022; Уланова и соавт., 2021).

Известно, что в повседневной деятельности в течении суток происходит изменение функционального состояния человека, которое влияет на уровень работоспособности (Сысоев, Билый, 2022). При обычной продолжительности рабочего времени 8 часов в день также есть определенная динамика изменения работоспособности человека. Но отмечается, что в разные дни в рабочее время может изменяться и сама работоспособность человека ото дня ко дню. Такая динамика влияет на уровень ошибочных действий человека в деятельности (нарастание дефицита внимания).

Известен подход в оценке функционального состояния человека с помощью исследования вариативности сердечного ритма (ВСР) по ЭКГ и проведения суточного мониторинга сердечной деятельности с помощью медицинских приборов. Такой подход не удобен в повседневной деятельности – сложное оборудование, требуются специальные электроды для получения данных ЭКГ.

Поэтому было проведено исследование, целью которого является нахождение связей между показателями сердечной деятельности и работоспособности человека.

Самый доступный способ отслеживания функционального состояния человека – это постоянный мониторинг пульса с помощью фитнес-браслетов, которые в данный момент являются популярными и используются как при тренировках, так и в повседневной жизни.

Для обработки данных с фитнес-браслетов использовались функции получения статистических данных, такие как среднее значение, максимальное и минимальное значения, стандартное отклонение, первый и третий квартили.

Был разработан алгоритм машинного обучения для распознавания состояния. Основой алгоритма является возможность постоянного дообучения, то есть после каждого распознавания алгоритм заново обучается, что увеличивает точность предсказания. При применении алгоритма на полученных данных была достигнута вероятность предсказания 0,81.

## ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН ПРЕДПЕНСИОННОГО ВОЗРАСТА

Веселовская Е. Д.\*

*Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград*

\*e-mail: veselovskaya15@mail.ru

Естественное старение обуславливает изменение функционального состояния жизнеобеспечивающих систем, в первую очередь, подвержено такому изменению сердечно-сосудистая система, первой реагирующей на влияние факторов окружающей среды. Цель – исследование вегетативной регуляции сердечного ритма у женщин предпенсионного возраста.

В исследовании приняли участие женщины предпенсионного возраста, преимущественно работники умственного труда. Все респонденты давали письменное информированное согласие и разделялись на 2 группы (первая группа – 50-55 лет, вторая группа – 56-60 лет). Для оценки регуляции сердечного ритма регистрировалась запись кардиоритмографии в состоянии функционального покоя с дальнейшим математическим анализом. Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS-26.

По результатам анализа кардиоритмографии обнаружено, что с возрастом у женщин отмечается повышение влияния симпатической нервной системы на сердечную деятельность. Среди женщин в возрасте 50-55 лет в 16 % случаев наблюдалось умеренное преобладание симпатической и центральной регуляции и в 26 % случаев умеренное преобладание парасимпатической регуляции. В группе женщин в возрасте 56-60 лет – умеренное преобладание симпатической и центральной регуляции выявлено в 27 % случаев, умеренное преобладание парасимпатической регуляции – в 9 %. При этом как в возрастной группе 50-55 лет, так и группе 56-60 лет у большинства женщин (58 % среди женщин 50-55 лет, 64 % среди женщин 56-60 лет) обнаружено выраженное преобладание симпатической регуляции сердечного ритма. Наблюдалась значимая прямая корреляция ( $p \leq 0,01$ ) между возрастом и следующими показателями: индекс напряжения ( $r = 0,414$ ), индекс вегетативного равновесия ( $r = 0,362$ ), показатель адекватности процессов регуляции ( $r = 0,414$ ) и вегетативный показатель ритма ( $r = 0,389$ ). При этом значимая обратная корреляция ( $p \leq 0,01$ )



выявлена между возрастом и спектральными характеристиками (мощностью высокочастотных волн ( $r = -0,458$ ) и мощностью низкочастотных волн ( $r = -0,553$ )). Данные результаты показывают, что женщины находятся в состоянии вегетативной дисфункции и сниженного функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Результаты нашего исследования показали, что у женщин старшей возрастной группы имеется тенденция к усилению влияния симпатической регуляции сердечного ритма. Данный характер изменений может стать одним из факторов развития дезадаптационных реакций.

### **ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА В ОЦЕНКЕ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У МОЛОДЕЖИ**

Власова Т. И. \*, Рыжов А. В., Шутов М. В., Чаткин В. В., Полозова А. И.

*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск*

\*e-mail: v.t.i@bk.ru

**Введение.** Оценка адаптационных резервов сердечно-сосудистой системы (ССС) и раннее выявление факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии – одна из эффективных стратегий персонализированной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

**Методы исследования.** Проведено когортное исследование 243 добровольцев (средний возраст –  $20 \pm 0,02$  лет): анкетирование (выявление факторов риска), антропометрическое исследование, электрокардиография (ЭКГ). Группы формировали на основании расчета адаптационного потенциала (АП) (Баевский и соавт., 1987): первая ( $n=138$ ) –  $АП < 2,6$  – удовлетворительная адаптация ССС; вторая ( $n=59$ ) –  $АП = 2,6-3,09$  – напряжение механизмов адаптации; третья ( $n=46$ ) –  $АП \geq 3,10$  – неудовлетворительная адаптация ССС. Проведена оценка показателей ритмограммы, записанной в состоянии покоя и пробы с гипервентиляцией; статистическая обработка данных StatTech v. 3.1.5.

**Результаты исследования.** Оценка показателей variability сердечного ритма (ВРС) выявила: RRNN в первой группе составил  $812 \pm 20$  мс, во второй –  $713 \pm 21$  мс, в третьей –  $689 \pm 27$  мс ( $p_{1-2,3} < 0,05$ ). Показатель SDNN у обследуемых с удовлетворительной адаптацией был выше данных второй и третьей групп на 83,9 и 123,09% ( $p < 0,05$ ). NN50 в первой группе составил  $116 \pm 10,6$ , во второй –  $51,4 \pm 12,8$ , в третьей –  $689 \pm 27$  мс ( $p_{1-2,3} < 0,05$ ). Стресс индекс в первой группе составил  $99 \pm 15,9$ , во второй –  $181,7 \pm 35,7$ , в третьей –  $219 \pm 46,5$  ( $p_{1-2,3} < 0,05$ ). Индекс симпатoadреналового тонуса по А. Я. Каплану был в пределах нормы только в первой группе исследования и ниже данных второй и третьей групп на 118,5 и 158,4% ( $p < 0,05$ ). Проба с гипервентиляцией выявила достоверное увеличение ВРС по большинству параметров у обследованных первой группы, во второй группе отмечено достоверное снижение амплитуды моды на и увеличение NN20 относительно данных в состоянии покоя, анализ данных третьей группы статистически значимых изменений не выявил.

**Заключение.** Адаптационные резервы ССС у лиц молодого возраста сопряжены с variability ритма сердца и вегетативной регуляцией ССС (симпатoadреналовыми влияниями); анализ ритмограммы позволит расширить представление об индивидуальных рисках развития ССЗ. Данный метод представляет интерес в плане контроля эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий.

### **ЭКГ-КАРТИРОВАНИЕ НА ПОВЕРХНОСТИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ПЕРИОД ВОЗБУЖДЕНИЯ МИОКАРДА ЖЕЛУДОЧКОВ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ И НЕТРЕНИРОВАННЫХ ЛЮДЕЙ В ПОКОЕ**

Ивонина Н. И. \*, Рощевская И. М.

*ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар*

\*e-mail: bdr13@mail.ru

**Введение.** Традиционная ЭКГ при физической нагрузке является обязательным для допуска спортсмена к соревновательной деятельности. Электрическое ремоделирование «спортивного сердца» предполагает, что в состоянии покоя также есть значительные изменения электрической активности сердца, детализация которых может дать много дополнительной информации об особенностях процесса возбуждения желудочков у атлетов. ЭКГ-картирование поверхности торса человека с использованием множества униполярных отведений является информативным неинвазивным методом изучения электрической активности сердца.

**Методы исследования.** Исследование электрической активности сердца осуществляли от 64 униполярных электродов на поверхности торса синхронно со стандартными отведениями от конечностей у высококвалифицированных лыжников-гонщиков ( $n=15$ ) и молодых мужчин, не адаптированных к физической нагрузке ( $n=19$ ) в состоянии покоя. На основе регистрации ЭКГ-сигналов от множественных отведений строили эквипотенциальные моментные карты распределения кардиоэлектрических потенциалов на поверхности тела. Анализировали пространственно-временные характеристики электрического поля сердца в период деполяризации желудочков, на ЭКГ<sub>II</sub> определяли длительности интервалов R-R, PQ (PR), QRS, QT, по формуле Базетта вычисляли длительность скорректированного интервала QT (QTc), дополнительно рассчитывали время внутреннего отклонения (ВВО) в отведениях

$V_1$  и  $V_5$ . Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  для параметрических и в виде  $Me (Q1; Q3)$  для непараметрических данных.

**Результаты.** Анализ ЭКГ показал, что у спортсменов длительности интервалов  $PQ_{II}$ ,  $QT_{II}$ ,  $QTc_{II}$ ,  $BVO_{V1}$  были статистически значимо длиннее, чем у нетренированных мужчин.

Анализ электрического поля сердца показал изменение соотношения фаз деполяризации желудочков сердца у спортсменов и нетренированных лиц в покое. Начало деполяризации желудочков сердца и изменение взаимного расположения зон (1 инверсия кардиопотенциалов) у спортсменов были статистически значимо раньше, чем у неспортсменов, тогда как завершение и общая длительность периода деполяризации желудочков не различалась. У лыжников длительность первой инверсии была значимо меньше, чем у нетренированных лиц, также показана тенденция к укорочению второго периода стабильного расположения потенциалов на поверхности торса.

**Заключение.** Использование поверхностного ЭКГ-картирования позволило выявить различия в пространственно-временной организации деполяризации желудочков сердца между лыжниками-гонщиками и нетренированными мужчинами в покое. Результаты исследования могут быть полезны при анализе электрического ремоделирования сердца у спортсменов, тренирующих физическое качество выносливость.

### **ВЛИЯНИЕ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА NO-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Каримова Р.Г.\*, Ситдикова Г.Ф., Хаертдинов Н.Н., Гарипова А.И., Адюкина П.И.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: Rufiya77@yandex.ru

Гипергомоцистеинемия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе хронической сердечной недостаточности (ХСН). Известно, что уровень гомоцистеина в крови коррелирует с тяжестью ХСН. Оксид азота (NO), как представитель семейства газомедиаторов, вовлечен в регуляцию широкого спектра физиологических процессов. NO оказывает свою физиологическую функцию на сердечно-сосудистую систему двумя различными путями: косвенный путь, обеспечивающий активацию растворимой гуанилатциклазы, синтез циклического гуанозинмонофосфата и последующую активацию протеинкиназы G; прямой клеточный сигнальный путь, состоящий из модуляции функции белка посредством S-нитрозирования/N-нитрозирования, S-глутатионилирования и нитрования. Изменения в образовании и механизмах действия NO обнаружены при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, что связано со снижением продукции/биодоступности NO или избыточной продукцией NO и родственными соединениями.

Целью данной работы явилось выявление эффектов NO на сократительную активность миокарда крыс и мышей в экспериментальной модели гипергомоцистеинемии и хронической сердечной недостаточности.

Эксперименты проводились на самцах нелинейных мышей. Все экспериментальные протоколы соответствовали международным этическим нормам по гуманному обращению с животными и одобрены Локальным этическим комитетом КФУ (протокол 33 от 25.11.2021). Гипергомоцистеинемии моделировали путем внутрижелудочного введения метионина в дозе 1,5 г/кг и добавлением метионина в питьевую воду (1 % раствор) в течение 21 дня. Хроническую сердечную недостаточность моделировали внутрибрюшинным введением фенилэфрина в течение 28 дней. Сократительную активность миокарда изучали на установке PowerLab (Biopac, США).

Аппликация донора NO – нитропруссид натрия (SNP, 100 мкМ) приводила к повышению силы сокращения полосок предсердий и желудочков до  $116 \pm 1,5\%$  и  $147 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. SNP в высоких концентрациях (1000 мкМ) проявлял отрицательный инотропный эффект, снижая силу сокращения предсердий и желудочков до  $87,3 \pm 1,5\%$  и  $73,5 \pm 1,5\%$  ( $p < 0,05$ ). У мышей с гипергомоцистеинемией положительный инотропный эффект SNP (100 мкМ) проявлялся более выраженно: сила сокращения повышалась до  $176,6 \pm 1,5\%$ , а отрицательный инотропный эффект (SNP, 1000 мкМ) не проявлялся. Аналогичные изменения были у мышей с моделью хронической сердечной недостаточности. Таким образом, гипергомоцистеинемия изменяет NO-опосредованные механизмы регуляции сократительной активности миокарда.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-26-00167.*

### **ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПРОТЕОМА ЧЕЛОВЕКА В ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЯХ**

Попова О.В.\*, Каширина Д.Н.

*ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: olya.popovaolga2710@yandex.ru

Самым неизученным фактором космического полёта на сегодняшний день являются гипомангнитные условия. Тем не менее, изучение влияния на организм человека сниженного магнитного поля становятся все более и более актуальными в связи с перспективой межпланетных полётов.

Целью проведенного эксперимента являлось исследование влияния моделируемого фактора гипомагнитной среды (снижение магнитного поля в 500 раз) на показатели сердечнососудистой системы и протеома человека в условиях 24часовой экспозиции в гипомагнитной среде.

В ГНЦ РФ–ИМБП РАН было проведено рандомизированное двойное-слепое исследование с участием семи здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст  $35 \pm 9$  лет). Все добровольцы были допущены врачебноэкспертной комиссией к проведению испытаний. Каждый участник подписал добровольное информированное согласие, в соответствии с положениями Хельсинской декларации прав человека 1964 г. и ее последующими обновлениями после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Анализ таких показателей ВСР как pNN50 (процент различий между соседними интервалами NN, превышающий 50 мс.), SDNN (стандартное отклонение интервала NN) и HF (суммарная спектральная мощность всех интервалов NN от 0,15 до 0,4 Гц) проводился по 5минутным участкам записи ЭКГ, регистрация которого происходила в покое после 15минутного отдыха. Также проведен сравнительный анализ содержания белков в сухих пятнах крови в зависимости от числа воздействий в сессиях с гипомагнитными условиями и в условиях плацебо. Анализ данных проводился с использованием дисперсионного анализа в программе SVATISTICA 12.

В условиях сниженного в 500 раз магнитного поля выявлены индивидуальные различия в механизмах регуляции кровообращения, которые отражаются в показателях вегетативного баланса. Значения каждого показателя в фоне позволило нам разделить испытуемых на две группы. Динамика изменения была различной в каждой из групп как во время ГМУ, так и во время плацебо. Масс-спектрометрический анализ протеома крови выявил изменения трех белков: ABHEB\_HUMAN, TRMZ\_HUMAN, CUTA\_HUMAN под влиянием ГМУ относительно фоновой точки. Лимитирующим фактором исследования является малая выборка испытуемых и время пребывания в ГМУ.

*Исследования выполнены в рамках базовых тем РАН 64.1 и 65.3.*

### **ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЦЕССОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ АНОГ-2021**

Попова О. В. \*, Каширина Д. Н., Лучицкая Е. С., Русанов В. Б.

*ГНЦ РФ–Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: olya.popovaolga2710@yandex.ru

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является одной из моделей космического полёта, воспроизводящей эффекты микрогравитации на сердечно-сосудистую систему (ССС) человека. Пребывание в условиях АНОГ характеризуется уменьшением объема циркулирующей плазмы и перемещением объемов внеклеточной жидкости и крови из брюшной полости в краниальном направлении. Кроме того, после АНОГ наблюдаются признаки сердечной недостаточности, характеризующиеся снижением работоспособности и ортостатической непереносимостью, так же, как и в космическом полете.

Цель исследования заключалась в оценке изменений процессов вегетативной регуляции CCC в АНОГ-2021.

В ГНЦ РФ–ИМБП РАН на базе уникальной научной установки «Медикотехнический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полётов, а также развития практического здравоохранения» были проведены исследования с участием шести здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст  $32 \pm 8$  года). Исследования проводились до (–5 и –1 сутки), во время (2, 7, 13 и 20-е сутки) и после (+1, +7, +14 сутки) эксперимента, путем регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) с последующим анализом вариабельности сердечного ритма. Математический алгоритм метода Варда позволил разделить участников на 2 группы.

При анализе показателей RMSSD (мс), pNN50 (%) и HF (мс<sup>2</sup>) было выявлено снижение парасимпатических модулирующих влияний с 7х суток пребывания в АНОГ. Показатели, характеризующие активность симпатического звена регуляции, такие как SI (y.e.) и LF (мс<sup>2</sup>), имели незначительную тенденцию к увеличению, также выраженную на этом временном отрезке.

Наиболее значимо «включался» и увеличивался сразу на 3-е сутки воздействия сверх низкочастотных компонент спектра (VLF), что свидетельствовало о доминировании в этот период гуморальных и метаболических механизмов в регуляции ритма сердца. Этот компонент незначительно снизился в середине эксперимента и снова преобладал с 13-х суток и до конца АНОГ, а также на +1 сутки после выхода испытуемых из эксперимента. Значения VLF вернулись к «фоновым» показателям на +7 и +14-е сутки.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что в группе добровольцев, принимавших участие в эксперименте АНОГ-2021, в большей степени выражено снижение парасимпатических модулирующих влияний, по сравнению с симпатическими.

*Исследования выполнены в рамках гранта Российского научного фонда № 22-74-00069.*

## РОЛЬ РЕГУЛЯЦИИ БИДОСТУПНОСТИ IGF В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Серебряная Д. В.<sup>1\*</sup>, Адашева Д. А.<sup>1</sup>, Базовкина М. А.<sup>1</sup>, Лебедева О. С.<sup>2</sup>, Артемьева М. М.<sup>1</sup>, Катруха И. А.<sup>1,3</sup>, Голиусова Д. В.<sup>2</sup>, Шарикова М. Ю.<sup>2</sup>, Терякова М. В.<sup>2</sup>, Постников А. Б.<sup>3</sup>, Иванова А. Д.<sup>1,4</sup>, Медведева Н. А.<sup>1</sup>, Лагарькова М. А.<sup>2</sup>, Катруха А. Г.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ, г. Москва

<sup>2</sup>ФНКЦ ФХМ имени Ю. М. Лопухина ФМБА, г. Москва

<sup>3</sup>Хайтест, г. Турку, Финляндия

<sup>4</sup>ИБХ имени М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Москва

\*e-mail: dariaserebryanaya@gmail.com

**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)—основная причина смертности среди населения в мире. Сердечная недостаточность (СН)—это ССЗ, при котором нарушается функционирование миокарда и происходит развитие таких патологических состояний, как гипертрофия и хроническое воспаление. Инсулиноподобные факторы роста IGF-1 и IGF-2 обладают кардиопротекторным действием в миокарде, активируя пролиферацию и дифференцировку кардиомиоцитов (КМ), а также поддерживая их жизнеспособность. В клетках и тканях IGF находятся в комплексе с IGF-связывающими белками (IGFBP). Биодоступность IGF для их клеточных рецепторов регулируется путем специфического протеолиза IGFBP, способствующего высвобождению IGF, его взаимодействию с рецептором и реализации его клеточных эффектов. Показано, что протеолитические фрагменты представителя семейства IGFBP, IGFBP-4, образующиеся в ходе специфического протеолиза под действием протеазы PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A) являются прогностическими маркерами острой сердечной недостаточности, что предполагает активацию механизмов, регулирующих биодоступность IGF в сердечной ткани при СН.

**Материалы и методы.** В настоящей работе были разработаны и охарактеризованы модели развития гипертрофии и воспалительного ответа на основе первичных культур неонатальных и взрослых КМ, а также КМ, дифференцируемых из индуцируемых плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК).

**Результаты.** С использованием неопитоп-специфичного флуориммунного анализа “сэндвич”-типа показано, что PAPP-A-зависимый протеолиз IGFBP-4 протекает в миокарде как на поверхности клеток, так и в кондиционированной среде в норме и его уровень возрастает при гипертрофии и воспалении. Продемонстрировано, что PAPP-A-специфичный протеолиз IGFBP-4 в КМ является IGF-зависимым и специфически ингибируется под действием ЭДТА и фенантролина. Установлено, что активация протеолиза IGFBP-4 под действием PAPP-A при гипертрофии связана с увеличением активности PAPP-A, тогда как при развитии хронического воспаления возрастает как экспрессия PAPP-A, так и ее протеолитическая активность.

**Заключение.** Таким образом, при патогенезе СН в миокарде происходит увеличение биодоступности IGF, что может являться адаптивным механизмом, запускаемым в ответ на стрессовые воздействия.

## ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ПОСТУРАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ

Скорлупкин Д. А.\*, Голубева Е. К., Николаева Т. М.

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

\*e-mail: sk\_dmit96@mail.ru

Постуральные изменения являются одним из факторов модуляции длительности кардиоинтервалов, что в значительной степени определяется индивидуально-типологическими свойствами вегетативной нервной системы.

Цель исследования—изучить индивидуальные особенности вариабельности сердечного ритма при изменении положения тела у студентов.

У 50 практически здоровых мужчин 18-20 лет определяли особенности тонуса, реактивности центров ВНС и тип темперамента. Вариабельность сердечного ритма исследовали в горизонтальном положении, при активном ортостазе, пассивном ортостазе и пассивном антиортостазе. Статистический анализ проводили в электронных таблицах Excel и программе Statistica.

Возбуждение симпатической нервной системы, проявляющееся характерными изменениями кардиоритмограммы, при активном ортостазе более выражено у ваготоников и менее—у симпатикотоников. При пассивном ортостазе симпатические механизмы активируются только у нормотоников и ваготоников. Пассивный антиортостаз сопровождается возбуждением парасимпатических вегетативных центров у нормотоников и ваготоников. Активный и пассивный ортостаз сопровождается более выраженной реакцией симпатического отдела у испытуемых с высокой реактивностью симпатических центров и низкой реактивностью парасимпатических. Пассивный антиортостаз при нормальной и высокой реактивности парасимпатической системы, а также при нормальной реактивности симпатических центров способствует активации парасимпатических механизмов. Активный ортостаз вызывает более выраженное возбуждение симпатических центров у меланхоликов и менее выраженное—у холериков. У сангвиников, флегматиков и холериков уменьшается степень возбуждения парасимпатической системы при пассивном ортостазе.

У меланхоликов пассивный ортостаз приводит к уменьшению вариативности кардиоинтервалов. При пассивном антиортостазе у сангвиников, холериков и меланхоликов отмечается увеличение временных рядов R-R интервалов, что указывает на преобладание парасимпатических механизмов регуляции. У флегматиков, напротив, на фоне инертности нервных процессов в ЦНС отмечается возбуждение симпатических нервных центров.

Таким образом, адаптивные реакции на поструральные изменения определяются индивидуальными особенностями нервной системы, в том числе, тонусом и возбудимостью вегетативных центров.

## Симпозиум Новое в физиологии сна (памяти Ю. Ф. Пастухова)

### ВЛИЯНИЕ УТРЕННЕ-ВЕЧЕРНИХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ НА УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ СЛЮНЫ

Будкевич Е. В.\* , Будкевич Р. О.

*Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь*

\*e-mail: evbudkevich@ncfu.ru

В оценке утренне-вечерних предпочтений наиболее часто используется опросник MEQ (Horne, Ostberg, 1976), который критикуется из-за отсутствия согласованности между исследованиями, низким диапазоном корреляции между элементами MEQ и противоречий с одномерностью MEQ (Chauhan et al., 2023). Многомерный подход был предложен в опроснике для оценки паттернов сна-бодрствования SWPAQ (Putilov, 2007). Из 12 шкал SWPAQ выделяют активность утром (М) и вечером (Е), которые формируют «совость» (М+ и Е+) и «жаворонковость» (М- и Е-). Шкалы М и Е имеют физиологические маркеры на ЭЭГ (Putilov et al., 2014) и взаимосвязь с полиморфизмом циркадного гена PER3 (Dorokhov et al., 2017), однако нет данных о взаимосвязи этих шкал с уровнем гуморальной регуляции. Целью исследования было оценить утром и вечером уровень гормонов и антиоксидантную активность слюны у студентов с крайними показателями шкал М и Е.

По баллам опросника WPAQ выделены 4 группы студентов в возрасте от 17 до 23 лет: М+ (от 8 до 12) утреннее запаздывание (утренняя «совость»); М- (от -12 до -6) способность бодрствовать утром (утренняя «жаворонковость»); Е+ (от 8 до 12) вечернее запаздывание (вечерняя «совость»); Е- (от -12 до -6) сонливость вечером (вечерняя «жаворонковость»). Слюна собиралась с 7.30 до 8.00 ч и с 21.30 до 22 ч с предварительным пребыванием при слабом свете с 20.00 до 21.30. Методом ИФА определялись кортизол, мелатонин и лептин. Суммарную антиоксидантную активность (САОА) исследовали амперометрическим методом. Результаты обработаны с использованием ППП «Statistica 10.0». Сравнение по шкале М выявило достоверные отличия между М+ и М-. В группе М+ обнаружен рост кортизола вечером, понижение САОА утром-вечером и повышение мелатонина утром, но снижение вечером. В группе Е+ отмечен рост мелатонина утром. Оценка суточных колебаний выявила закономерности, связанные с хронотипологией. Повышение утренней «совости» (М+) сопровождалось вечерним ростом кортизола, а в группах М+ и Е+ однонаправленным снижением мелатонина вечером. Утренняя активность и «жаворонковость» (М-) связана с повышением утром САОА. Мелатонин был снижен в утренние часы в группах М- и Е-.

Таким образом, по шкале вечернего запаздывания Е выявлены утренне-вечерние изменения мелатонина. Шкала утреннего запаздывания М связана с изменениями кортизола, мелатонина и САОА. Индивидуальные хронотипологические особенности, выявленные по шкалам М и Е опросника SWPAQ, подтверждаются утренне-вечерними различиями в гуморальных показателях слюны.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена в рамках реализации программы поддержки научных проектов Северо-Кавказского федерального университета.*

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЛИИ И НЕЙРОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ СНА

Вербицкий Е. В.\*

*ФГБУН ФИЦ «Южный научный центр Российской академии наук», г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: e\_verbitsky@mail.ru

Появление новых исследовательских технологий в 90-е годы XX века ознаменовались множеством открытий о строении и деятельности глиальных клеток в нервной системе. Сочетание таких технологий с электрофизиологическими методами контроля процессов в головном мозге и с электронной микроскопией нервных тканей открыли новые страницы в изучения физиологии нервной системы. В итоге, была предложена парадигма об активной среде мозга (Semyanov, Verkhatsky, 2021). В рамках парадигмы об активной среде мозга удалось объединить: морфологию и физиологию глиальных и нервных клеток, совместное функционирование мельчайших кровеносных сосудов и лимфатических протоков, процессы распространения ионных градиентов и локальные изменения межклеточной среды. Интеграция этих процессов воедино позволила не только уточнить открытые ранее механизмы регуляции цикла сон-бодрствование, но и дала возможность выявить ранее не известные звенья управления развитием сна.

Оказалось, что в активной среде мозга изменения взаимодействия астроцитов с нейронами гипоталамуса

и других образований центральной нервной системы посредством молекулярных конструкций G-белка способны отдельно управлять двумя ключевыми процессами в формировании медленноволнового сна. А именно, с одной стороны посредством изменения взаимосвязей глиальных клеток с нейронами управлять продолжительностью медленноволнового сна, а с другой стороны – определять глубину его развития (Vaidyanathan et al., 2021). Понимание возможности отдельного управления этими важнейшими характеристиками медленноволнового сна имеет существенное значение для современной сомнологии. Это касается не только расширения подходов к экспериментальному изучению механизмов сна, но и затрагивает практическое применение полученных знаний в области клинической сомнологии (Полужков, 2016; Вербицкий, 2022; Вербицкий, Полуэктов, 2023). Кроме того, построение процедур воздействия на указанные взаимодействия глиальных клеток и нейронов открывают перспективы создания новых лекарственных средств, предназначенных для лечения нарушений в развитии медленноволнового сна. А это может быть востребовано, в первую очередь, для нормализации ночного сна возрастных пациентов, а также для лечения расстройств сна у женщин.

### КАК НЕДОСЫПАНИЕ ВЛИЯЕТ НА МОЗГ И ЭНДОКРИННЫЕ СИСТЕМЫ

Екимова И. В. \*, Пази М. Б., Лапшина К. В., Белан Д. В., Деркач К. В., Шпаков А. О.

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

\*e-mail: irina-ekimova@mail.ru

Сон 7-8 ч заложен природой в генах человеческого вида. Сокращение сна до 4 ч в сутки несет опасность для здоровья. Исследования с участием добровольцев и эксперименты на животных демонстрируют, что недосыпание приводит к снижению внимания, рабочей памяти, развитию депрессии. Это указывает на серьезные функциональные нарушения в ЦНС, которые в значительной степени не изучены. Проведенные нами исследования на модели хронического недосыпания у крыс (18 ч бодрствования и 6 ч сна в течение 5 дней) показали, что патоморфологической основой этих нарушений могут являться изменения на клеточно-молекулярном уровне в ЦНС. Нами выявлены структурные перестройки (апоптотическая нейродегенерация) в норадренергической системе голубого пятна и дофаминергической мезолимбической системе. Необратимое повреждение нейронов в этих системах при уменьшении продолжительности сна было обусловлено развитием стресса эндоплазматического ретикула по PERK/CHOP проапоптозному пути.

Растет количество эпидемиологических данных о связи между коротким сном и нарушением гормонально-метаболического статуса, который рассматривается как фактор увеличения заболеваемости ожирением, сахарным диабетом 2 типа, гипертонии и эректильной дисфункции. Однако, какие конкретно эндокринные нарушения, индуцированные недосыпанием, и механизмы их развития лежат в основе первопричин проявления этих заболеваний, до сих пор не ясно. Наши исследования показали, что хроническое недосыпание оказывает пагубное влияние на регуляцию глюкозы и инсулина, снижает секрецию лептина и тестостерона, повышает уровень трийодтиронина Т3 и кортикостерона в сыворотке крови у крыс. Повышенные уровни кортикостероидов могут быть одной из первопричин нарушений тиреоидного и андрогенного статуса, а также быть взаимосвязаны с ослаблением инсулиновой и лептиновой систем. Несмотря на то, что эти показатели восстанавливаются со временем, повторяющиеся случаи короткого сна могут привести к стойким кумулятивным нарушениям в нервно-эндокринных системах. Таким образом, наше исследование предоставляет новые доказательства о пагубном влиянии недостатка сна на мозг и эндокринные функции и подчеркивает необходимость разработки профилактических мероприятий и терапевтической стратегии для защиты организма от повреждающего действия депривации сна.

*Финансовая поддержка: грант на создание и развитие НЦМУ «Павловский центр. Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости» (№ 075-15-2022-296 от 15.04.2022).*

### ВОЛНОВАЯ ДИНАМИКА СНА

Жданова И. В.<sup>1,2\*</sup>, Харченко В. А.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>BioChron LLC, Worcester, Massachusetts, USA

<sup>2</sup>Department of Anatomy and Neurobiology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA

<sup>3</sup>Department of Physics, University of Connecticut, Storrs, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Institute for Theoretical Atomic, Molecular & Optical Physics, Harvard-Smithsonian Center for Astrophysics, Cambridge MA, USA

\*e-mail: irina.zhdanova@bio-chron.com

Состояние сна включает принципиально различные не-РЭМ (“медленный”) и РЭМ (“быстрый”) сон, чередование которых создаёт сложную структуру и динамику квазипериодических циклов сна человека. Ранее предложенным моделям не удавалось количественно описать этот процесс и установить связь между не-РЭМ и РЭМ сном. Разработанная нами *Волновая Модель* позволяет количественно описать динамику нормального сна человека, точно совпадающую с экспериментальными данными по длительности и интенсивности последовательных не-РЭМ

и РЭМ эпизодов. Математический метод основан на уравнениях волновой механики, описывающих вероятностные системы. Концептуально *модель* описывает динамику сна как результат взаимодействия двух вероятностных волн, которые представляют состояния сна и бодрствования. Наблюдаемое нарастание нестабильности физиологических процессов организма во время бодрствования соответствует, в терминах *модели*, повышению энергии нестабильности системы. Поэтапное высвобождение этой энергии во время сна описывается как движение *волнового пакета* («сгустка» волны) по дискретным энергетическим уровням в потенциальной яме Морса, где с каждым циклом амплитуда колебаний пакета снижается, а количество теряемой энергии увеличивается. Во время нон-РЭМ сна волновой пакет движется по определенному уровню, подготавливая энергию к высвобождению. Период колебаний волнового пакета соответствует длительности эпизода нон-РЭМ сна, а квадрат амплитуды колебаний – его интенсивности (измеряемой по медленноволновой активности). Переход на более низкий уровень с высвобождением энергии происходит в РЭМ сне. Время, которое это занимает в каждом цикле, соответствует длительности РЭМ эпизода, а количество высвобожденной энергии – интенсивности эпизода (измеряемой по плотности быстрых движений глаз). Модель предсказывает существование инварианта циклов сна, представляющего собой постоянство произведения *длительности* нон-РЭМ и *интенсивности* РЭМ сна в последовательных циклах, а также предсказывает изменения структуры сна в результате его недостатка или избытка.

Препринт описания Волновой Модели доступен по ссылке: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.19.524817v3>

### СОН, БОДРСТВОВАНИЕ И ЦИРКАДИАНАЯ РИТМИКА У ДИКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ПРИ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ

Ковальзон В. М.\*, Комарова А. Д.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: kovalzon@sevin.ru

С целью получения ответа на вопрос, как изменяется цикл бодрствования-сна и ритм активности-покоя при понижении окружающей температуры, нами изучены следующие виды млекопитающих: монгольские хомячки (*Allocricetulus curtatus*), дальневосточные лесные коты (*Prionailurus bengalensis euptilura*), соболя (*Martes zibellina*), лесные хорьки (*Mustela putorius*) и рыси (*Lynx lynx*). Хомячки находились в климатической камере в здании Института, а прочие звери – в вольерах в лесном массиве в ЦКП «Живая коллекция диких видов млекопитающих» ИПЭЭ РАН. У хомячков регистрировали температуру тела, ЭЭГ и двигательную активность при понижении температуры в камере до 6 °С, а у животных в вольерах – температуру тела и двигательную активность в осенне-зимний период.

Полученные результаты показывают, что у млекопитающих существуют, по крайней мере, 4 различные стратегии адаптации к холоду.

(1) Погружение в спячку с радикальным изменением ЭЭГ вплоть до изоэлектрической линии при температуре тела 15 °С – у факультативных гибернаторов, монгольских хомячков.

(2) Повышение поведенческой активности, направленное на дополнительный разогрев тела, в 12-часовой активный период суток, с достижением максимальной температуры тела (брюшной полости) в середине субъективной ночи, что позволяет животному (факультативным гибернаторам – монгольским хомячкам) сохранять внутреннее тепло в 12-часовые периоды поведенческого покоя (субъективно – дневные). Отражается в повышении амплитуды синхронных циркадианных ритмов температуры тела (в три раза, от 0.5 до 1.6 °С) и двигательной активности (в 2 раза).

(3) Использование дрожательного и недрожательного термогенеза без выраженной поведенческой активации в ночной и утренний периоды, с достижением максимальной подкожной температуры в середине дня (дальневосточные лесные коты, соболя, хорьки). Отражается в формировании четкого циркадианного ритма подкожной температуры (с амплитудой колебаний 3-4 °С) без значительных изменений (по крайней мере, у дальневосточных лесных котов) показателя двигательной активности.

(4) Отсутствие выраженных реакций на понижение окружающей температуры от +10 до –25 °С у рысей в силу высоко развитой термоадаптации.

### СОН С ОТКРЫТЫМИ ГЛАЗАМИ У ДВУХ ВИДОВ ОЛЕНЕЙ

Лямин О. И.<sup>1,2,3,\*</sup>, Назаренко Е. А.<sup>1,2</sup>, Vũ Mạnh<sup>2</sup>, Рожнов В. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Совместный Российско-Вьетнамский Тропический научно-исследовательский и технологический центр, г. Ханой, СРВ*

<sup>3</sup>*Калифорнийский университет в г. Лос-Анджелес, г. Лос-Анджелес, США*

\*e-mail: oilyamin@yahoo.com

Большинство видов млекопитающих и птиц спят с закрытыми глазами, а китообразные и ушастые тюлени могут спать с одним открытым глазом. Известно, что некоторые виды грызунов и копытных могут спать с обоими открытыми глазами, но детальное исследование такого сна было проведено только у малого оленка. Оказалось, что у этого вида глаза в медленноволновом сне были открыты 99±1 % времени (Lyamin et al., 2022). Задачей данного

исследования было охарактеризовать состояние глаз во время сна еще у двух видов диких парнокопытных – индийского замбара и пятнистого оленя.

Исследование было выполнено на 9 замбарах и 5 пятнистых оленях разного возраста и пола в национальном парке Бузьямап (Вьетнам). Животные содержались в просторном вольере с естественной растительностью. Наблюдения и видеорегистрацию проводили непрерывно в течение 2 дней (IP-видеокамера, 5 МП, зум 10). Поведение животных (позы, состояние глаз; более 41 часа видеозаписи) классифицировали в 5 сек эпохах.

По поведенческим критериям (неподвижность и характерная поза) сон у замбаров и пятнистых оленей развивался в положении лежа в двух позах, в которых 1) голова была приподнята над землей или 2) лежала на земле. Большую часть времени в позе 1 животные были неподвижны: замбары – в среднем 84 %, пятнистые олени – 80 % времени. Эпизоды неподвижности длились до 10 минут. У животных обоих видов в позе 1 глаза были преимущественно открыты или реже прикрыты: у замбаров – в среднем 96 %, у оленей – 88 % всего времени. Эпизоды медленноволнового сна с открытыми глазами у малых оленевков регистрировались в такой же позе (Lyamin et al., 2022). В позе 2 (голова лежала на земле) глаза могли быть как открыты, так и закрыты. Только в этой позе у оленей регистрировались характерные для стадии РЕМ сна эпизоды быстрых движений глаз длительностью до 2.5 мин. Непосредственно перед РЕМ сном глаза закрывались, но во время самого эпизода часто приоткрывались параллельно с вздрагиваниями.

Результаты нашего исследования дают основание предполагать, что большая часть медленного сна у диких замбаров и пятнистых оленей сопровождается открытым состоянием двух глаз, как и у ранее исследованных оленевков. Следовательно, медленный сон с открытыми глазами скорее всего характерен и для других видов диких копытных. Адаптивное значение сна с открытыми глазами у копытных может быть в поддержании более высокого уровня бдительности и снижении риска неожиданного нападения хищников.

### **СОН И ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА: НОВЫЕ СТРАТЕГИИ В ИММУНОТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Семячкина-Глушковская О. В.\*

*ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского», г. Саратов*

\*e-mail: glushkovskaya@mail.ru

В 2015 году переоткрытие лимфатической системы в оболочках головного и спинного мозга у человека и различных видов животных заставило существенно пересмотреть научные концепции о работе иммунных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Позже российскими учеными были открыты лимфатические структуры, имеющие стенки и экспрессирующие белки (LYVE1/PROX1), характерные для лимфатического эндотелия. Эти новые научные открытия заложили основу для развития принципиально новых направлений в иммунотерапии заболеваний мозга, включая глиобластому и болезнь Альцгеймера. Важным научным событием явилось открытие активации лимфодренажных и лимфовыводящих механизмов в ЦНС во время глубокого. Это способствовало появлению пионерских стратегий по лечению болезней мозга во время сна. В рамках выполнения Правительственного мега гранта «Лимфасон» впервые в мире российской научной группой были разработаны неинвазивные фото-технологии стимуляции лимфатических процессов выведения токсинов из тканей головного мозга грызунов. В настоящее время на основе этих инновационных стратегий в рамках выполнения мега гранта Российского научного фонда нами разрабатывается фото-технология в виде гаджета «Умного сна», представляющая собой головное устройство (в виде банданы) для неинвазивной фото-стимуляции лимфодренажных и лимфовыводящих процессов во время глубокого сна у человека. Глубокий сон детектируется с помощью мини-браслета, который по bluetooth связан с головным устройством. Технология не имеет аналогов в мире и предназначена для фото-модуляции иммунной системы головного мозга с целью лечения болезни Альцгеймера во сне у человека и грызунов в качестве пилотной модели. В последующем технология может быть применена для терапии болезни Паркинсона, трав головного и спинного мозга, а также внутричерепных геморагий.

*Исследования поддержаны Правительственным мегагрантом (№ 075-15-2022-1094) и мегагрантом Российского научного фонда (№ 23-75-30001).*

### **Постерная секция: Новое в физиологии сна**

#### **РАЗЛИЧИЯ В ЦИРКАДИАННОЙ РИТМИЧНОСТИ ПИТАНИЯ У КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТКРЫТОМ ПОЛЕ**

Будкевич Р. О.\*, Будкевич Е. В.

*Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь*

\*e-mail: rbudkevich@ncfu.ru

Показано, что крысы активные в открытом поле проявляют устойчивость к эмоциональному стрессу (Коплик, 2002). Механизмы данной устойчивости связаны с участием пептидергических механизмов миндалевидного тела



(Коплик и соавт., 2018, 2019), которое вовлечено в регуляцию циркадианного ритма (ЦР) (Pellman et al., 2015). В зависимости от активности животных выявлены различия в нарушении углеводного обмена в условиях хронического стресса (Абрамова и соавт., 2018, 2019). В хрононутрициологии показано участие ЦР в регуляции питания и метаболизма (Shaw et al., 2019). Целью было оценить ЦР активности, питания и метаболизма у крыс с поведенческими различиями в открытом поле.

В эксперименте с использованием метода «открытое поле» выделены поведенчески пассивные (n=8) и активные (n=8) крысы Вистар (Коплик, 2002). Животных содержали в индивидуальных клетках (Panlab, Harvard Apparatus) с автоматической регистрацией подвижности, вертикальных стоек, количества употребляемой пищи и воды, с включением света в 8 ч и выключением в 20 ч. Измеряли потребление кислорода и углекислого газа с расчетом расхода энергии (ЕЕ) по формуле Вейра в программе Metabolism v2.2. Данные обрабатывались косинор-анализом (Шереметьев, 2005;) и ППП «Statistica 10.0».

На хронограммах у активных животных горизонтальная подвижность достоверно более выражена в темное время суток с амплитудой выше в 2,3 раза в сравнении с пассивными и с акрофазами (Аф) в 1,7 ч и 0,06 ч, соответственно. Суточная динамика вертикальной активности достоверно не различалась (Аф 0,5 ч и 0,9 ч). У активных крыс в начале темного периода в сравнении с пассивными достоверно увеличивалось потребление воды (Аф 23,1ч) и снижалось потребление пищи, с достоверным максимумом в 4,5 ч с Аф 4,3 ч. У пассивных крыс ЦР потребления пищи и воды по косинор-анализу не выявлено. Расход энергии достоверно не различался на хронограмме и при косинор-анализе, однако, у активных акрофаза смещена к середине темного периода в сравнении с пассивными крысами.

Таким образом, между крысами с поведенческими различиями показаны амплитудно-фазовые изменения в горизонтальной активности, тенденции в смещении фаз расхода энергии. У пассивных крыс не выявлены ЦР потребления пищи и воды, что указывает на вероятную связь ЦР пищевого и питьевого поведения со стрессоустойчивостью и должно учитываться в хрононутрициологических исследованиях.

Исследование финансировалось из средств гранта Министерства науки и высшего образования РФ «Изучение механизмов взаимодействия молочнокислых микроорганизмов, лактозосбраживающих дрожжей и биологически активных веществ при микроинкапсулировании различных фракций микробиоты», Соглашение № 075-15-2022-1129 от 01.07.2022 г.

## **ХРОНИЧЕСКОЕ НЕДОСЫПАНИЕ ВЛИЯЕТ НА ГОМЕОСТАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СНА У КРЫС**

Гузев М. А.\*, Курмазов Н. С., Екимова И. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,*

*г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: miguz85@mail.ru

Хроническое недосыпание вызывает серьезные функциональные нарушения в головном мозге, которые мало изучены. Острый недостаток сна, как медленноволнового (МВС), так и парадоксального (ПС), частично восполняется при первой же возможности для сна. Этот эффект часто описывают, как пример гомеостатической регуляции сна, и называют эффектом «отдачи» сна. Исследования на животных и людях показывают, что при длительном лишении сна или хроническом его дефиците отдача сна ослабевает по сравнению с кратковременным острым лишением сна. Однако механизмы, лежащие в основе этих изменений слабо изучены. В данном исследовании мы сравнили, как меняется гомеостатическая регуляция МВС и ПС в ответ на острое лишение сна после хронического недосыпания.

Острый и хронический дефицит сна моделировали на самцах крыс популяции Вистар (7-8 мес.) с использованием методики качающейся платформы. Хроническое ограничение сна (ХОС) вызывали циклическим режимом: 3 ч депривации сна, 1 ч покоя непрерывно в течение 5 дней. Острый дефицит сна вызывали 6-ти часовой депривацией сна в начале светлого времени суток на 3-й день после ХОС (n=8). Контрольные животные не подвергались процедуре ХОС (n=9). Полисомнографические данные регистрировали с помощью телеметрической установки DSI (США). «Отдачу» сна оценивали, как отношение прироста времени сна (МВС или ПС) в течение 18 ч после острой депривации сна к потерянной сну за период депривации.

За 5 суток ХОС потеря МВС составила 60%, а ПС – 54%. Компенсаторного увеличения времени МВС после ХОС по сравнению с базовым уровнем не наблюдалось. Время ПС было увеличено в первый день после ХОС на 30%, что составляет только 10% от потерянного ПС за время ХОС. В ответ на острую депривацию сна в контрольных условиях отдача МВС составляла 43±10%, тогда как у животных подвергнутых ХОС этот показатель сократился до 9±3% (p<0,05 Манн-Уитни), что говорит о нарушении гомеостатической регуляции МВС. При этом отдача ПС сохранялась на уровне 50% независимо от предшествующего ХОС, но наблюдались изменения во временной динамике отдачи ПС. У животных подвергнутых ХОС максимальный прирост времени ПС в ответ на острую депривацию сна приходился на 3-6 ч восстановительного периода, тогда как в контрольной группе – на 12-15 ч.

Таким образом, наши результаты показывают, что хроническое недосыпание ослабляет гомеостатическую регуляцию МВС, и изменяет временную динамику отдачи ПС, не влияя на амплитуду гомеостатической реакции.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

**РАБОЧАЯ ПАМЯТЬ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
НАРУШЕНИЙ МОНОТОННОЙ ОПЕРАТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ЭПИЗОДОВ  
«МИКРОСНА»**

Дорохов В. Б.\*

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: vbdorokhov@mail.ru

При выполнении монотонной операторской деятельности возникают кратковременные эпизоды засыпания («микросон»), которые сопровождаются ошибками в деятельности и кратковременной потерей сознания, что являются причиной аварий на транспорте и производстве. Результаты наших экспериментов и данных литературы позволили нам сформулировать гипотезу (Dorokhov et al., 2021), что быстрое возобновление операторской деятельности после эпизодов сна не является «спонтанным», а обусловлено сохранением во время сна инструкции о выполняемой деятельности в буфере рабочей памяти, а последующее пробуждение и восстановление выполнения деятельности инициируется извлечением инструкции из рабочей памяти во время эпизода «микросна».

Для проверки предлагаемой гипотезы использовали, разработанный нами, монотонный бимануальный психомоторный тест (Dorokhov, 2003). Этот тест выполняется лежа с закрытыми глазами и состоит из чередования серий счета «про себя» от 1 до 10 с одновременными нажатиями на кнопку, попеременно двумя руками. Этот тест позволяет в течение 1 часа регистрировать несколько эпизодов кратковременного сна длительностью более 1 минуты с последующим пробуждением.

Показано (Dorokhov et al., 2021), что спонтанному восстановлению психомоторной теста после эпизодов «микросна», предшествует достоверное увеличение вероятности появления К-комплексов, высокоамплитудных ЭЭГ паттернов, характерных для 2 стадии сна.

В рамках предложенной гипотезы, мы предполагаем, что на физиологическом уровне маркером активации инструкции в буфере рабочей памяти о прерванном выполнении теста может быть появление К-комплекса, который вызывает пробуждение и интеграцию нейрональных ансамблей мозга для получения доступа инструкции о выполнении теста к исполнительным системам мозга (Dorokhov et al., 2021).

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-28-01769.*

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ВЫЧИСЛЕНИЙ НА БАЗЕ GPU ДЛЯ  
ИССЛЕДОВАНИЯ НОЧНОГО СНА**

Журавлев М. О.<sup>1,\*</sup>, Руннова А. Е.<sup>1</sup>, Уколов Р. В.<sup>1</sup>, Агальцов М. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов*

<sup>2</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, г. Москва*

\*e-mail: zhuravlevmo@gmail.com

Состояние сна сегодня рассматривается как активный нейрофизиологический процесс, сопровождаемый относительно циклическими изменениями в физиологической и психологической активности. В настоящее время отдельной и весьма трудоемкой задачей в области изучения сна является детектирование различных стадий сна (Brown et al., 2012; Chen et al., 2018) во время анализа полисомнографических данных. В настоящее время существует значительное количество методов и алгоритмов для автоматического детектирования стадий сна основанные на анализе различных сигналов: электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (Sharma et al., 2020), воздушного потока (Nakano et al., 2007), электрокардиограмма (ЭКГ) (Khemiri et al., 2011). Однако, не смотря на значительные успехи в области разработки автоматических алгоритмов детектирования стадий сна в медицинских целях, данные алгоритмы почти не применяются из-за низкого уровня точности, которая в первую очередь связана с высокой вариабельностью полисомнографических записей, а также из-за значительного времени анализа с использованием существующих методов.

Настоящая работа посвящена разработке автоматизированного алгоритма для детектирования различных стадий сна на основе частотно-временного анализа биофизических сигналов, зарегистрированных во время ночного мониторинга, с использованием технологии параллельных вычислений на GPU. Разработанный в рамках данной работы адаптивный алгоритм для автоматического детектирования различных стадий сна основан на использовании методов непрерывного вейвлетного преобразования (Hgramov et al., 2015) с использованием технологии параллельных вычислений, разработанная методика показала свою работоспособность и достаточно высокое качество распознавания стадий сна, в среднем различие между автоматизированной системой разметки стадий сна и разметкой врача-сомнолога составляли 81 %, что ничем особо не уступает свои предшественникам по качеству детектирования стадий, но существенным преимуществом разработанной методики является значительное сокращение времени, необходимого для проведения разметки стадий сна.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-72-10061.*

**ВЛИЯНИЕ МИОКИНА ИРИСИНА НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЧАСЫ  
СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОГО ЯДРА И ЦИРКАДИАННЫЙ РИТМ ЛОКОМОТОРНОЙ  
АКТИВНОСТИ КРЫС**

Инюшкин А. Н.\*<sup>1</sup>, Павленко С. И., Исакова Т. С., Инюшкина Е. М., Конашенкова А. Т., Инюшкин А. А.  
*Самарский национальный исследовательский университет им. академика С. П. Королева, г. Самара*

\*e-mail: ainyushkin@mail.ru

Открытый десятилетие назад миокин ирисин, образующийся при расщеплении FNDC5 (фибронектин тип III домен-содержащего протеина 5), обладает широким спектром физиологической и патофизиологической активности. Кроме совокупности периферических эффектов, наиболее известным среди которых является трансформация белых адипоцитов в бурые, ирисин проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает центральной активностью. Экспрессия ирисина зарегистрирована в различных отделах мозга (гипоталамус, гиппокамп, лобная доля коры, ствол мозга). На уровне ЦНС ирисин является нейрхимическим фактором, опосредующим нейропротекторное влияние физических упражнений и смягчение окислительного стресса, улучшающим синаптическую пластичность, уменьшающим ишемическое повреждение нейронов, препятствующим нарушениям памяти и синаптической передачи при болезни Альцгеймера. Целью настоящего исследования была характеристика влияния ирисина на циркадианный ритм локомоторной активности крыс и спайковую активность нейронов циркадианных часов супрахиазматического ядра *in vitro*.

В экспериментах *in vivo* на самцах лабораторных крыс установлено, что трехкратное интраназальное введение 0,5 мкг ирисина в ZT 6 трех последовательных суток вызывает фазовый сдвиг циркадианного ритма произвольной локомоторной активности (без в колесе) в сторону опережения на  $1,49 \pm 0,67$  часа ( $p < 0,05$ ). С помощью внеклеточной регистрации спайковой активности нейронов *in vitro* на 300 мкм сагиттальных срезах гипоталамуса крыс продемонстрировано, что аппликации 4 нМ ирисина в перфузионный раствор вызывают преимущественно рост частоты генерации потенциалов действия нейронами супрахиазматического ядра, сопровождающийся изменениями показателей спайкового кодирования информации. В частности, под влиянием ирисина снижалась энтропия распределения межспайковых интервалов, отражающая степень их неоднородности. Эти данные предполагают существование непосредственного влияния эндогенного ирисина на спайковую активность нейронов циркадианного осциллятора супрахиазматического ядра гипоталамуса. Данное влияние может лежать в основе механизма нефотической синхронизации циркадианных часов под действием физической активности. Будущий прогресс в изучении нейронных механизмов активности ирисина связан с перспективой идентификации пока еще неизвестных рецепторов этого регулятора в ЦНС.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00152.*

**НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ  
ДЕПРИВАЦИИ СНА ЛИЧИНОК *DANIO RERIO***

Князькина М. И.\*<sup>1</sup>, Дячук В. А.

*Национальный научный центр морской биологии им. А. В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН,  
г. Владивосток*

\*e-mail: marigknyaz@gmail.com

Анализ поведения на модельных животных является важной задачей для многих областях исследований, включая неврологию, психологию, токсикологию и нейропсихофармакологию. Рыбки данио (*Danio rerio*) являются удобным модельным объектом для изучения нейрогенеза. Для личиночных стадий *D. rerio* характеристика паттернов движения может быть показателем качества развития нервной системы, в особенности для исследований, связанных с нейрофармакологией (Piato et al., Leger et al., 2013; Bartholomew et al., 2015; Peng et al., 2016). Для корректной оценки поведенческих экспериментов требуется программное обеспечение, которое адаптируется к потребностям исследователя. В настоящее время, существует несколько программ для автоматизированного анализа поведения животных, и, хотя некоторые из них являются коммерческими, многие из них имеют открытый исходный код и бесплатны для использования (Dankert et al., 2009; Luyten et al., 2014; Rodriguez et al., 2017). Однако, у большинства программ в общем доступе, есть ограничения, связанные с параметрами видеозаписи.

Данная работа посвящена разработке программного обеспечения, ориентированного на изучение поведения личиночных стадий рыбок *D. rerio*. В ходе данной работы было разработано программное обеспечение на языке Python, которое позволяет отслеживать нескольких животных одновременно, сохраняя их идентичность даже при наличии окклюзий (потеря непрерывности изображения) и генерирует результаты по общему расстоянию и скорости личинок *D. rerio*. Разработанное программное обеспечение успешно апробировано на 96 группах личинок *D. rerio*, численностью от 25 до 40 особей. При этом, в отличие от большинства доступных приложений для детекции, преимуществом разработанного нами программного обеспечения являлась возможность обрабатывать большие видеофайлы (до 20 минут) как при высоком, так и низком разрешении. Данное программное обеспечение при обработке видео выдает данные активности объекта в виде готовой таблицы параметров движения. Система отслеживания

основана на нейросети для распознавания объектов YOLO4 (Bochkovskiy et al., 2020). Разработанная программа является удобным инструментом для корректного анализа поведения объектов в норме и при разного рода экзогенных и эндогенных воздействий и может быть использовано как в фундаментальных, так и в прикладных биомедицинских исследованиях, включая нейрофармакологию и тестирование лекарственных препаратов нового поколения. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-14-00245.

### **СУТОЧНЫЙ РИТМ ПРИЕМА ПИЩИ И ПОТРЕБЛЕНИЕ ХРОНОБИОТИКОВ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ СНА И СОЦИАЛЬНЫМ ДЖЕТЛАГОМ**

Полугрудов А.<sup>1\*</sup>, Попов С.<sup>2</sup>, Смирнов В.<sup>2</sup>, Зуева Н.<sup>2</sup>, Борисенков М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «ДНК-Технология ТС», г. Москва

<sup>2</sup> Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар

\*e-mail: polugrudov.artem@gmail.com

**Цель исследования** – изучение суточного ритма приема пищи и потребление хронобиотиков молодыми людьми с нарушением функции сна и рассогласованием циркадианной системы.

**Методы исследования.** В исследовании приняли участие 83 человека в возрасте 26,7±6,1 лет (женщин – 57,8%). По результатам Мюнхенского опросника для оценки хронотипа участники были разделены на 3 группы социального джетлага (СДЛ): СДЛ≤1ч (n=30), СДЛ 1-2 часа (n=35), СДЛ>2ч (n=18). Характеристики сна оценивали с помощью беспроводного амбулаторного устройства для регистрации ЭЭГ. С помощью дневника питания было оценено суточное потребление белков, жиров, углеводов, калорий и фитомелатонина.

**Результаты исследования.** Объективно оцененная продолжительность сна у лиц без СДЛ на 42 минуты больше, чем у лиц с СДЛ>1ч, причем эта разница обусловлена увеличением продолжительности фазы легкого сна. У лиц с поздним хронотипом рассогласование времени приема ужина (пищевой джетлаг) на 33% выше, чем у лиц с промежуточным хронотипом и на 46,4% выше по сравнению с ранним хронотипом. У лиц с поздним и промежуточным хронотипом потребление калорий после 9 часов вечера в 2,3 раза выше, чем у лиц с ранним хронотипом. У лиц с продолжительностью сна менее 7 часов, пищевой джетлаг на 30 минут более выражен, чем у лиц с нормальной продолжительностью сна. У лиц с серединой фазы приема пищи, смещенной на более раннее время суток, более выражены признаки усталости. Лица без СДЛ потребляют на 70,3% больше пищевых волокон, чем их сверстники с СДЛ. Лица без СДЛ потребляют больше фитомелатонина с пищей на ужин. Лица с СДЛ>2ч в рабочие дни на ужин потребляют на 27,1% меньше пищевого мелатонина, чем в выходные дни.

**Заключение.** Рассогласование суточного ритма приема пищи чаще наблюдается у лиц с нарушением функции сна и режима сна-бодрствования. Потребление на ужин пищи, богатой фитомелатонином может быть использовано в качестве средства профилактики социального джетлага.

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ k-СТАТИСТИКИ ПРИ АНАЛИЗЕ ВРЕМЕННОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ПЛОТНОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИРАЩЕНИЙ ЭЭГ-ПРОЦЕССА В ПРОЦЕССЕ ЕСТЕСТВЕННОГО СНА У ЧЕЛОВЕКА**

Трифонов М. И.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: mtrifonov@mail.ru

Сон представляет собой физиологическое состояние человека, характеризующееся временным выключением сознания и, в этом смысле, обладает определенным преимуществом при изучении работы головного мозга по сравнению с состоянием спокойного бодрствования. Одним из источников получаемой сомнологами информации является спектральный анализ ЭЭГ. Нами предлагается расширить возможности применения ЭЭГ при изучении сна за счёт анализа распределения модуля приращения амплитуды ЭЭГ-процесса. Поскольку данное распределение при неизменном интервале дискретизации эквивалентно распределению модуля скорости ЭЭГ-процесса, то в рамках формального статистического подхода ему можно сопоставить определенную «эквивалентную температуру», выражаемую в основных энергетических единицах. Согласно нашей гипотезе динамика «эквивалентной температуры» может косвенно отражать изменение температуры мозга в различных стадиях естественного сна. Для ее проверки нами было предложено аналитическое выражение для распределения приращений модуля амплитуд ЭЭГ-процесса в терминах деформированной экспоненты (Kaniadakis, 2001) и построенной на ее основе деформированной степенной функции. Использование k-статистики Каниадакиса было обусловлено тем, что приращения модулей амплитуд на практике являются коррелированными случайными величинами и соответствующее эмпирическое распределение модулей приращений характеризуется длинными степенными хвостами.

Апробация предложенной гипотезы проводилась на основе оценок «эквивалентной температуры» ЭЭГ-процесса, полученных для всех последовательных 4-х секундных эпох анализа результатов непрерывной электропо-

лиграфической регистрации естественного ночного сна (Шеповальников и соавт., 2013), выполненной на здоровых испытуемых. Было получено, что «эквивалентная температура» ЭЭГ-процесса уменьшается в фазе медленного сна по сравнению с состоянием спокойного бодрствования (СБ), но увеличивается в фазе быстрого сна, стремясь примерно к тем же значениям, что и в исходном состоянии СБ. Данный факт качественно согласуется с литературными данными о динамике изменения температуры мозга в процессе сна у грызунов, приматов, и человека (по неинвазивным оценкам).

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

## **НАРУШЕНИЯ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ У ПАЦИЕНТОВ С КЛАСТЕРНЫМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ**

Фокин И. В.\*

*Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва*

\*e-mail: ivan-fokin@yandex.ru

Известно, что пучковая (кластерная) головная боль (КГБ) тесно связана с нарушениями сна (Brennan et al., 2009). Сон пациентов носит преимущественно поверхностный характер, затруднено засыпание, повышено количество движений во сне. Зачастую приступы КГБ случаются именно во время ночного сна, нередко в одно и то же время (Фокин, 2015). Выраженная периодичность приступов дает основания предполагать связь между КГБ и нарушениями циркадных ритмов. Действительно, ряд исследований показал, что у пациентов с КГБ отмечен низкий уровень регулирующего циркадные ритмы гормона – мелатонина, причем как в период приступов, так и во время ремиссии (Liampas et al., 2020).

Проведенные нами исследования показали, что сон провоцировал приступы КГБ у 90 % больных, в то время как депривация сна в ряде случаев предотвращала очередной приступ. Также было отмечено, что 80 % пациентов оказались «совами». Возможно, за низкую концентрацию мелатонина у пациентов отвечают воздействие света в ночные часы. Полисомнографическое исследование ночного сна непосредственно перед развитием приступа показало выраженные изменения в структуре сна у пациентов с КГБ (отсутствие фазы быстрого сна (ФБС), значительный дефицит дельта-сна). Также было показано, что применение снотворного препарата Имована (Зопиклона) оказывало профилактическое действие. Начало приступов смещалось на более позднее время, при этом снижались их интенсивность и длительность. Клинический эффект объяснялся значительным увеличением длительности ФМС (в большей степени дельта-сна), но, возможно, за него отвечает и упорядочение режима дня, ведущее к нормализации уровня мелатонина. В ряде работ исследовался возможный профилактический эффект приема мелатонина при КГБ, однако ограниченность имеющихся данных не позволяет сделать однозначных выводов (Liampas et al., 2020). В целом, роль мелатонина в развитии и терапии КГБ требует дальнейших исследований.

## **Симпозиум Регуляция висцеральных систем организма в норме и при патологии (памяти академика А. Д. Ноздрачева)**

### **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ЭНТЕРАЛЬНЫХ МЕТАСИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ**

Будник А. Ф.

*Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова, г. Нальчик*

\*e-mail: budnik74@mail.ru

Нейрохимический состав метасимпатической нервной системы характеризуется значительным разнообразием. Основная часть ганглионарных нейронов метасимпатической системы является холинергической. Наряду с холинергическими нейронами, в интрамуральных ганглиях выявлены нейроны, содержащие другие нейротрансмиттеры, в том числе нейропептиды и оксид азота (NO). В постнатальном онтогенезе в интрамуральных узлах происходит изменение нейрохимического состава (Маслюков и соавт., 2022).

Целью настоящего исследования явилось выявление изменений локализации, процентного состава и морфологических особенностей нейронов тонкой и толстой кишок, содержащих фермент синтеза NO – NO-синтазу (NOS), а также фермент синтеза ацетилхолина – холинацетилтрансферазу (ХАТ) и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) у крысы в постнатальном онтогенезе. Работа выполнена на крысах-самках линии Вистар в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 сут, 1 и 2 года после рождения (5 животных в каждой возрастной группе).

Результаты показали, что в межмышечном сплетении наибольший процент pNOS-иммунореактивных (ИР) нейронов обнаружен у новорожденных крысят в толстой (81±0,9 %) и тонкой кишке (48±4,1 %). В дальнейшем она снижалась в онтогенезе до 60 сут жизни (26±0,9 % толстая, 29±3,2 % тонкая кишка) и не менялась до старения. В подслизистом сплетении pNOS-ИР нейроны также выявлялись у новорожденных (82±7,0 % тонкая, 85±3,2 % толстая кишка), при этом их доля значительно снижалась в последующие 20 дней. Кроме того, у 30-дневных и двухмесячных

ных животных было обнаружено очень небольшое количество nNOS-ИР нейронов, но они снова появлялись в большом количестве у старых крыс. В межмышечном сплетении наибольший процент nNOS+/ХАТ+ нейронов был у 1-, 10-дневных и 2-летних крыс. В подслизистом сплетении наибольшее количество нейронов nNOS колокализовали ХАТ независимо от возраста. В межмышечном сплетении всех крыс многие nNOS-ИР нейроны колокализовали ВИП, причем максимальный процент nNOS+/ВИП+ нейронов обнаружен у 2-летних крыс, минимальный – у новорожденных.

Таким образом, экспрессия nNOS в нейронах кишечника снижена в раннем постнатальном онтогенезе и впоследствии увеличена у старых крыс.

### ИНТЕГРИРУЮЩАЯ РОЛЬ АЛЬФА<sub>1</sub>-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ СИМПАТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ В СЕРДЦЕ

Воронина Я. А.<sup>1,2\*</sup>, Кузьмин В. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ Кардиологии им. академика Е. И. Чазова, г. Москва

\*e-mail: voronina.yana.2014@post.bio.msu.ru

**Введение.** Активация симпатических нервов приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) сердца и изменению его ударного объема (УО), преимущественно, за счет стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов (АР). Показано, что помимо  $\beta_1$ -АР в сердце обнаруживаются и  $\alpha_1$ -АР. Роль  $\alpha_1$ -АР синоатриального (САУ) и атриовентрикулярного узла (АВУ) в симпатической регуляции работы сердца не изучена.

**Методы.** Уровень экспрессии мРНК и белка  $\alpha_{1A}$ -АР в миокардиальных образцах сердца крысы (самцы Wistar, 250±40 г, 3 мес) определяли с помощью РВ-ПЦР и иммунофлуоресцентных методов. При стимуляции  $\alpha_1$ -АР оценивали время восстановления функции САУ (ВВФСУ), длительность АВУ-задержки и величину эффективного рефрактерного периода (ЭРП) в АВУ с использованием перфузируемого по Лангендорфу изолированного сердца (ИС). Для выявления особенностей возбуждения пейсмекерного миокарда использовали тканевые препараты САУ и метод картирования электрической активности, основанный на применении потенциалчувствительного флуоресцентного зонда di-4-ANEPPS.

**Результаты.** В миокарде проводящей системы обнаружен высокий уровень экспрессии  $\alpha_{1A}$ -АР как на уровне мРНК, так и белка. Агонист  $\alpha_1$ -АР фенилэфрин (ФЭ, 10 мкМ) увеличивает ЧСС в ИС (от 4,25±0,52 до 5,19±0,85 Гц, n=15, p<0,01), а также – частоту спонтанных возбуждений в тканевых препаратах САУ (+22±11 %, n=6). Рост ЧСС, вызванный ФЭ, происходит за счет значимого увеличения площади зоны первичной активации (ЗПА, от 0,15±0,01 мм<sup>2</sup> в контроле до 0,25±0,01 мм<sup>2</sup> при действии ФЭ, n=6, p<0,01) в миокарде САУ, а также за счет смещения ЗПА (2,4±0,1 мм) в область устья верхней полой вены. Стимуляция  $\alpha_1$ -АР (ФЭ, 10 мкМ) значительно уменьшает ВВФСУ, однако, величина этого эффекта зависит от частоты стимуляции САУ: наибольшее уменьшение ВВФСУ (от 110,3±40 до 60,8±21 мс, p<0,05, n=10), соответствует той частоте стимуляции (150 мс), при которой в контрольных условиях ВВФСУ максимален. В АВУ активация  $\alpha_{1A}$ -АР приводит к значимому увеличению длительности АВ-задержки (n=7) и ЭРП (+11 %±2 %, n=10, p<0,01).

**Заключение.** Эффекты активации  $\alpha_1$ -АР в элементах проводящей системы сердца (САУ, АВУ) разнонаправлены: в САУ наблюдается облегчение передачи возбуждения из пейсмекерной области в рабочий миокард, в то время как в АВУ – подавление проведения возбуждения. Возможно, что роль  $\alpha_1$ -АР проводящей системы заключается в согласовании моментов активации предсердий и желудочков при высокой ЧСС, что способствует поддержанию УО на фоне симпатической активации.

*Поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00189.*

### ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ СОМАТОСТАТИНА В НЕЙРОНАХ СИМПАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Емануйлов А. И.\*, Ширина Е. С.

Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль

\*e-mail: post\_doc@mail.ru

Полипептид соматостатин (СОМ) относится к числу гормонов и нейропептидов. Выделяют две биологически активные формы СОМ, – СОМ-14 и СОМ-28, различающихся соответственно числом входящих в состав молекулы аминокислот. Установлено, что СОМ содержится в части нейронов автономной нервной системы, в том числе в симпатических узлах. Нейротрансмиттерный состав симпатических нейронов изменяется в онтогенезе. Тем не менее, отсутствуют данные о возрастных изменениях СОМ-ергических нейронах в других симпатических узлах, в частности краниальном шейном (КШГ), а также превертебральных (чревных и краниальном брыжеечном) в постнатальном онтогенезе.

Целью исследования являлось определение процентного содержания СОМ-иммунореактивных (ИР) симпатических нейронов узлов, а также колокализации СОМ с другими нейротрансмиттерами в постнатальном онтогенезе

у крысы. Работа выполнена на крысах линии Вистар в возрасте 1, 10, 20, 30, 60 суток и 24 месяца с использованием иммуногистохимических методов.

Результаты показали, что СМ-ИР нейроны не обнаруживались в КШГ, но выявлялись в большом проценте в превертебральных узлах. У новорожденных крыс в ЧГ и КБГ треть нейронов была СМ-ИР. Процент СМ-ИР нейронов увеличивался в онтогенезе в обоих узлах в течение первых 30 суток жизни. Мы не наблюдали достоверных различий по процентам СМ-ИР между КБГ и ЧГ в каждой из возрастных групп ( $p > 0,05$ ). Средняя площадь сечения СМ-ИР нейронов увеличивалась в ЧГ и КБГ с момента рождения до 60 суток жизни. С 20 суток жизни у крыс в превертебральных симпатических узлах, средняя площадь сечения СМ-ИР нейронов была достоверно выше в ЧГ в сравнении с КБГ ( $p < 0,05$ ). Во всех возрастных группах, с момента рождения и до старости все СМ-ИР нейроны колокализовали фермент синтеза катехоламинов ТГ. Также при этом независимо от возраста, подавляющее большинство СМ-ИР нейронов содержали НPY. Не было обнаружено достоверных различий между процентами СМ-ИР нейронов, колокализирующих НPY в различных возрастных группах.

Таким образом, в превертебральных симпатических узлах крысы в раннем постнатальном онтогенезе наблюдается возрастание процента нейронов, содержащих СМ. Это важно для становления симпатической иннервации желудочно-кишечного тракта, где основной медиатор симпатических нейронов – норадреналин, а также нейротрансмиттер соматостатин оказывают тормозное влияние на моторику и секрецию органов пищеварения.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00141.*

### **ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВОЙ СУБЪЕДИНИЦЫ T1R3 РЕЦЕПТОРА СЛАДКОГО ВКУСА ВЛИЯЕТ НА КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИКРОБИОМА ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА МЫШЕЙ**

Золотарев В. А.<sup>1\*</sup>, Муровец В. О.<sup>1</sup>, Новикова Н. С.<sup>2</sup>, Хропычева Р. П.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: zolotarevva@infran.ru

Состав микробиома кишечника формируется под действием разнообразных внешних и внутренних факторов, в частности, генотипа хозяина, влияющего на диетические предпочтения, особенности метаболизма и иммунных реакций, т.е. в значительной мере определяющего среду, в которой развивается микробиом. Мембранный белок T1R3, кодируемый геном *Tas1r3*, у млекопитающих входит в состав димерного рецептора к веществам со сладким вкусом. Помимо вкусовых клеток ротовой полости белок T1R3 экспрессируется в энтероэндокринных клетках кишечника,  $\beta$ - и  $\alpha$ -клетках поджелудочной железы, в адипоцитах и в гипоталамусе. Ранее было показано, что делеция гена *Tas1r3* практически полностью устраняет предпочтение и снижает потребление сладкого, ослабляет толерантность к глюкозе, усиливает резистентность к инсулину, понижает уровень глюкозы крови при голодании, а также увеличивает массу тела, способствует накоплению жира и повышает содержание триглицеридов и глицерола в крови.

Исследование проведено на инбредной линии мышей C57BL/6J (B6) и *Tas1r3* ген-нокаутной линии C57BL/6J-*Tas1r3*<sup>tm1Rim</sup> (B6-*Tas1r3*<sup>-/-</sup>), содержащихся на стандартной нормокалорийной диете в общем помещении. Количественная оценка состояния микробиоценоза толстого кишечника проведена методом ПЦР-РВ анализа фекальных образцов с использованием набора «Колонофлор-16 Премиум», который позволяет количественно определить 31 маркерный микроорганизм. Данные представлены в виде Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>) Ig КОЕ/г. Проведенное с помощью критерия Манна-Уитни статистическое сравнение показало у линии B6-*Tas1r3*<sup>-/-</sup> в отличие от B6 значительное увеличение количества *Akkermansia muciniphila* (Me = 6.84 (Q1-Q3: 0.00-7.30) и Me=0.00 (Q1-Q3: 0.00-6.35) Ig КОЕ/г, соответственно,  $p=0.0257$ ) и *Bifidobacterium* spp. (Me = 8.30 (Q1-Q3: 8.00-8.77) и Me = 7.15 (Q1-Q3: 6.07-7.60) Ig КОЕ/г, соответственно,  $p=0.001$ ).

Таким образом, системное нарушение мембранной рецепции сахаров, опосредованной белком T1R3, сопровождается усиленной колонизацией толстого кишечника бактериями *A. muciniphila* и *Bifidobacterium* spp. Известно, что применение *A. muciniphila* в качестве пробиотика способствует уменьшению ожирения и снижает энергетическую эффективность пищи. Применение *Bifidobacterium* spp. приводит к ослаблению инсулинорезистентности и повышению толерантности к глюкозе. Обсуждаются возможные механизмы взаимодействия фенотипа T1R3 и микробиома кишечника.

*Поддержано Государственной программой РФ 47 ГП (2019-2030), Тема № FMUG-2019-0001 раздел 64.1.*

### **ВЛИЯНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ КРЫС**

Лобов Г. И.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: lobovgi@infran.ru

Лимфатическая система обеспечивает постоянный дренаж интерстициальной жидкости во всех органах и тканях. Лимфа в процессе продвижения от мест образования до впадения лимфатических протоков в крупные вены

шей проходит через лимфатические узлы (ЛУ). Установлено, что гладкомышечные клетки (ГМК) капсулы ЛУ в физиологических условиях генерируют ритмические сокращения, являющиеся основной движущей силой, обеспечивающей продвижение лимфы по синусам ЛУ и выход лимфы в эфферентные ЛС. Будучи иммунными органами, ЛУ вовлекаются в различные воспалительные и иммунные процессы. В данном исследовании изучали сократительную функцию ЛУ при моделировании сепсиса. Исследование проведено на взрослых самцах крыс Wistar. Воспаление моделировали посредством лигирования-пункции слепой кишки (CLP). Брыжеечные ЛУ забирали у крыс через 24 часа после операции CLP. К полюсам ЛУ фиксировали шелковые лигатуры, с помощью которых ЛУ прикрепляли к датчику силы FORT-10 (WPI, USA) и микроманипулятору миографа. Через камеру миографа постоянно протекал физиологический раствор, в который добавляли тестовые вещества.

Установлено, что ЛУ крыс с CLP не генерировали фазные сокращения, характерные для ЛУ крыс контрольной группы и имели значительно более низкий уровень тонуса. Сократительный ответ на фенилэфрин (PhE) ЛУ крыс с CLP составлял  $37,3 \pm 5,2\%$  от аналогичного ответа ЛУ крыс контрольной группы. Предварительная инкубация ЛУ в растворе с 1400W (селективный ингибитор iNOS) приводила к повышению тонуса ЛУ крыс с CLP и значительному увеличению сократительного ответа на PhE (до  $61,6 \pm 8,4\%$  от амплитуды сокращения ЛУ крыс контрольной группы). При этом не было зарегистрировано достоверных изменений сократительного ответа на PhE ЛУ крыс контрольной группы. Целекоксиб в аналогичных экспериментах также приводил к повышению амплитуды сократительной реакции на PhE (на  $19,1 \pm 3,3\%$ ) ЛУ крыс с CLP, но не ЛУ крыс контрольной группы. Предварительное воздействие пропаргилглицина (ингибитор цистатионин- $\gamma$ -лиазы) вызывало возрастание сократительной реакции ЛУ крыс с CLP на PhE (на  $17,4 \pm 4,5\%$ ).

Таким образом, воспаление ингибирует сократительную функцию ГМК капсулы ЛУ посредством экспрессии индуцибельной NOS, COX-2 и цистатионин- $\gamma$ -лиазы, что сопровождается образованием NO, простагландинов с дилататорными свойствами и сероводорода. Ингибирование сократительной функции ГМК капсулы ЛУ при воспалении создает оптимальные условия для гипертрофии и ремоделирования ЛУ при воспалении.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00108.*

#### **ПРИМЕНЕНИЕ СУКЦИНАТА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ**

Лопатин А. И.<sup>1,2\*</sup>, Пасатецкая Н. А.<sup>3,4</sup>, Удовенко Е. Г.<sup>3</sup>, Андреев В. В.<sup>2</sup>, Лопатина Е. В.<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>*СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный центр высоких медицинских технологий», г. Санкт-Петербург*

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

<sup>4</sup>*Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: lopatin.alexey@yandex.ru

Метаболический ацидоз – частое осложнение шокового состояния в первые часы и дни жизни новорожденных. Ацидоз заставляет повышать концентрации катехоламинов, используемые при терапии, что негативно отражается на функционировании всех органов. Применение соды (NaHCO<sub>3</sub>) позволяет компенсировать дефицит оснований. Однако ее использование может способствовать развитию гипернатриемии, которая сопровождается тяжелым поражением почек и ЦНС. В связи с этим, встает вопрос поиска новых дополнительных способов лечения метаболических нарушений у новорожденных с целью минимизации использования натрий содержащих растворов.

Цель работы: получить экспериментальные и клинические доказательства протективных свойств сукцинат-содержащего препарата на модели ацидоза *in vitro* и в ходе интенсивной терапии новорожденных.

Исследования проводили на эксплантатах ткани сетчатки и сердца 12 дневных куриных эмбрионов в условиях органотипической культуры ткани (n=1200). Ацидоз моделировали, добавлением HCl в питательную среду стандартного состава до достижения pH среды 7,25. Экспериментальные эксплантаты культивировали в среде с добавлением цитофлавина, соды, адреналина и норадреналина. В клиническую часть исследования вошли 40 новорожденных детей с остро – возникшими критическими состояниями, которым требовалась коррекция метаболического ацидоза и которые получали терапию содой или цитофлавином. Клинико-диагностическое обследование пациентов проведено по стандартному протоколу.

Обнаружено, что норадреналин ( $10^{-12}$ М) стимулирует рост эксплантатов исследуемых тканей 12-дневного куриного эмбриона. Эффект опосредован активацией  $\beta$ 1-адренорецепторов (сердце) и  $\alpha$ 1-адренорецепторов (сетчатка). Выявлены ретино- и кардиотоксические эффекты высоких доз катехоламинов. Цитофлавин не оказывал влияния на рост экспериментальных эксплантатов. При снижении pH питательной среды до 7,25 зарегистрирован кардио и ретиноксический эффект, который устранял и цитофлавин и сода. В клинических условиях зарегистрировано – основной защелачивающий эффект цитофлавина начинается на 2 сутки введения и достигает максимума к 3-4 суткам. У детей с высоким уровнем лактата в крови, лактат-ацидоз не развивался, грубых метаболических нарушений не было, ацидоз в группе детей, остро переносящих инфекционный процесс, также не развивался.



Получены экспериментальные и клинические доказательства, свидетельствующие о протективном действии цитофлавина при применении его в интенсивной терапии ранних критических состояний новорожденных.

**АССОЦИИРОВАННЫЕ С КОЛИТОМ ПЕРЕСТРОЙКИ В НЕЙРОНАЛЬНЫХ  
МЕХАНИЗМАХ ОБРАБОТКИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ СИГНАЛОВ В СИСТЕМЕ  
«КИШКА–ГОЛОВНОЙ МОЗГ»**

Любашина О. А.<sup>1,2,\*</sup>, Сиваченко И. Б.<sup>1</sup>, Михалкин А. А.<sup>1</sup>, Бусыгина И. И.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт фармакологии им. А. В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского  
университета им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

Ведущим симптомом воспалительных заболеваний кишки (болезнь Крона, язвенный колит) является боль в животе, беспокоящая пациентов даже в состоянии ремиссии. Основной причиной боли является кишечная гипералгезия или повышенная чувствительность к внутрикишечным болевым стимулам, которая является следствием вызываемых органическим воспалением нарушений процессов контроля висцеральной болевой чувствительности в системе «кишка–головной мозг». В последние годы показаны ассоциированные с кишечной патологией функциональные, нейрохимические и молекулярные изменения в висцеросенсорных и лимбических образованиях мозга. Однако конкретные нейрональные перестройки в этих структурах, которые могут способствовать стойкому усилению висцеральной болевой чувствительности, остаются неясными.

Целью данного исследования было выявление инициируемых кишечным воспалением изменений в нейрональных свойствах церебральных структур, которые могут способствовать развитию кишечной гипералгезии. Работа выполнена на анестезированных уретаном самцах крыс Вистар. С помощью иммуногистохимического метода определения c-Fos белков и техники микроэлектродной внеклеточной регистрации оценивали базальную и вызванную ноцицептивным колоректальным растяжением (КРР) нейрональную активность в структурах головного мозга у здоровых животных и крыс с колитом, вызванным трансректальным введением пикрилсульфониевой кислоты.

При колите наблюдалось усиление базальной и вызванной КРР c-Fos-позитивной активности нейронов вентролатеральной ретикулярной области (ВЛРО) и ядра одиночного тракта (ЯОТ) продолговатого мозга, парабрахиального комплекса моста и голубого пятна. При этом ноцицептивная активация центрального серого вещества среднего мозга (ЦСВ) и срединных ядер таламуса была снижена, тогда как дорсальное ядро шва, паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПЯГ) и центральное ядро амигдалы (ЦЯМ) были индифферентны к КРР. При микроэлектродной регистрации выявлено ассоциированное с колитом усиление КРР-вызванного возбуждения нейронов в ВЛРО и ЯОТ, также их торможения в ПЯГ при общем уменьшении доли реагирующих на КРР клеток в ЦСВ. Эти перестройки сопровождалось ослаблением тормозных и облегчением возбуждающих эффектов электрической стимуляции ЦСВ, ПЯГ, ЦЯМ и передней лимбической коры на КРР-реактивные бульбарные нейроны.

Выявленные изменения могут приводить к стойкому усилению восходящей болевой трансмиссии в системе «кишка–головной мозг», внося вклад в центральные механизмы патогенеза хронической абдоминальной боли.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.*

**ДОРСОМЕДИАЛЬНОЕ ЯДРО ГИПОТАЛАМУСА КАК РЕГУЛЯТОР СТАРЕНИЯ**

Маслюков П. М.\*

*Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль*

\*e-mail: mpm@ysmu.ru

Гипоталамус является наиболее важным интегратором вегетативной и эндокринной регуляции и отвечает за рост, развитие, репродуктивную функцию и метаболизм. К одной концепций в геронтологии следует отнести эволюционную теорию старения и формирования возрастной патологии у высших организмов, придающей ключевое значение в этих процессах возрастному повышению порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам (Дильман, 1986; Анисимов, 2008; Cai, Khog, 2021). При этом важная роль в процессе старения отводится дорсомедиальному (ДМЯ) ядру гипоталамуса (Маслюков, Ноздрачев, 2021).

Целью исследования являлся анализ изменений внутриклеточного сигналинга, нейронной активности и уровня микроРНК нейронов ДМЯ гипоталамуса, а также оценке влияния микроРНК на биохимические маркеры старения в плазме крови с использованием иммуногистохимических, электрофизиологических методов, вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа, а также ПЦР-РТ у самцов крыс в возрасте 3, 12 и 24 месяца.

Результаты показали, что при старении происходят разнонаправленные сдвиги нейрохимического состава ДМЯ крыс, сопровождающиеся изменениями нейрохимического состава, экспрессии компонентов инсулинового, адипокинового и воспалительного сигналинга в нейронах ядра. У старых 24-месячных крыс в нейронах ДМЯ от-

мечалось уменьшение экспрессии mTOR, возрастание экспрессии АКТ, а уровень PI3K достоверно не изменялся. При этом у старых животных наблюдалось увеличение экспрессии фермента синтеза ГАМК GAD65/67 и везикулярного глутаматного транспортера 2 VGLUT2 по сравнению с крысами в возрасте 3 и 12 месяцев. Частота импульсации нейронов ДМЯ с возрастом снижается, при этом активность их в меньшей степени ингибируется холецистокинином в отличие от молодых животных. Наблюдалось статистически значимое снижение экспрессии микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p и miR-218a-5p в нейронах ДМЯ, преимущественно у самцов. В свою очередь, у старых самцов крыс под влиянием миметиков микроРНК let-7a-5p, miR-9a-3p, miR-132-3p и miR-218a-5p при введении в ДМЯ нормализовалось содержание маркеров возрастных изменений (уровень С-реактивного белка, миоглобина, фактора роста фибробластов FGF2) в плазме крови, в то время как введение ингибиторов оказывало противоположный эффект.

Таким образом, ДМЯ гипоталамуса влияет на регуляцию процессов старения за счет снижения выделения специфических микроРНК.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00039.*

### МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ СЕРТОНИНА, SERT И СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И В МОДЕЛЯХ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫСЯТ

Нигматуллина Р. Р.<sup>1\*</sup>, Садыкова Д. И.<sup>1</sup>, Макарова Т. П.<sup>1,2</sup>, Билалова Д. Ф.<sup>1</sup>, Мустафин А. А.<sup>1,2</sup>, Давлиева Л. А.<sup>2</sup>, Хуснутдинова Л. Р.<sup>1</sup>, Салахова К. Р.<sup>1</sup>, Безбрызгов А. В.<sup>1</sup>, Абзалетдинова Г. Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Детская республиканская клиническая больница, г. Казань

\*e-mail: razinar@mail.ru

**Введение.** Актуальной проблемой является выявление механизмов участия серотонина (5-НТ), мембранного переносчика серотонина (SERT), серотониновых рецепторов (5-НТ<sub>R</sub>) в патогенез поражений сосудов и органов-мишеней (сердце, почки, легкие) у детей. Метаболизм 5-НТ нарушен у взрослых пациентов при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической болезни почек (ХБП), гемолитико-уремическом синдроме (ГУС), гиперхолестеринемии (ГХ), новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) (Ma et al., 2022; Zaid et al., 2020; HaS et al., 2021; Soria-Castro et al., 2021; Cooper et al., 1996; Edefonti et al., 1985). 5-НТ<sub>R</sub> вовлечены в регуляцию сократимости гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов (Нигматуллина и соавт., 2004), активацию тромбоцитов (Houkin et al., 2006), в формирование фиброза и гипертрофии (Nebigil et al., 2003). Однако механизмы влияния 5-НТ, SERT, 5-НТ<sub>R</sub> на органы-мишени не исследованы в моделях заболеваний на неполовозрелых животных, и тем более у детей. **Методы исследования:** На базе Детской Республиканской клинической больницы выполнены исследования на детях в возрасте от рождения до 17 лет с ЛАГ, ХБП, ГУС, ГХ, SARS-CoV-2. Все дети с заболеваниями и группы контроля прошли необходимый объем клинических и лабораторных обследований. На базе кафедры нормальной физиологии КГМУ проведены исследования на неполовозрелых крысятах. Определяли концентрацию 5-НТ и 5-ГИУК в плазме крови, тромбоцитах и моче методом ВЭЖХ с электрохимической детекцией и методом ИФА. Для определения SERT использовали метод ИФА и метод Вестерн-блоттинга. Морфологические изменения в структуре миокарда, легких и сосудов определяли окрашиванием гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическим методом определяли экспрессию 5-НТ<sub>R</sub> и SERT. Сократимость миокарда и реакцию на действие агонистов изучали в эксперименте *in vitro* тензометрическим методом на полосках миокарда предсердий и желудочков крысят и на полосках миокарда оперированных детей на установке PowerLab (ADInstruments). Результаты обработаны статистическими методами анализа. Все исследования получили одобрение Локального этического комитета. **Результаты:** Показано, что концентрация серотонина в плазме крови у детей с ЛАГ, ХБП, ГУС, ГХ, SARS-CoV-2 увеличена от 25 % до 30 раз, зависит от возраста детей, заболевания, его длительности и тяжести. Выявлены корреляции между концентрацией 5-НТ в плазме и тромбоцитах, количеством и активностью SERT, жесткостью сосудов, наличием и выраженностью гипертрофии миокарда правого и левого желудочков сердца, клиническими лабораторными показателями в зависимости от специфики заболевания. Разработаны модели: а) ЛГ у неполовозрелых 4-недельных крысят введением монокроталина 60 мг/кг, б) избытка 5-НТ внутриутробным введением флуоксетина гидрохлорида 50 мкг/кг, в) дефицита 5-НТ внутриутробным введением блокатора фермента синтеза 5-НТ парахлорфенилаланина 100 мг/кг. На неполовозрелых крысятах показано участие 5-НТ и 5-НТ<sub>R</sub> рецепторов в профилактике и лечении ЛГ, регуляции сократимости миокарда, морфологических свойств легочных сосудов. Установлено влияние дефицита и избытка серотонина в пренатальном периоде на морфологические и функциональные свойства сердечной мышцы, кальциевые каналы СПР и плазматической мембраны, концентрацию SERT в тромбоцитах в раннем постнатальном онтогенезе. **Заключение:** Результаты исследований позволяют создать доказательную базу для последующей разработки и апробации новых препаратов, направленных на профилактику и лечение сосудистых поражений. Результаты исследования являются фундаментальной основой понимания патогенеза сосудистых повреждений у детей. Полученные количественные характеристики концентрации серотонина, его метаболита 5-ГИУК, серотониновых рецепторов, мембранного переносчика серотонина в зависимости от возраста

и степени прогрессирования патологического процесса могут быть использованы при разработке и создании новых диагностических технологий у детей.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00417.*

### **ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ОЦЕНКИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНОГО ФОРМАТА В МОДЕЛИ КОМБИНИРОВАННОЙ УМСТВЕННОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

Сиваченко И. Б.\* , Любашина О. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: avans\_d@mail.ru

Расширяющийся спектр исследовательских задач и объектов исследования в области физиологии и психофизиологии (изучение комбинированных нагрузок, моделируемых элементов профессиональной деятельности, комплексов стресс-факторов и т.д.) повышает актуальность одновременного применения разномодальных и разноформатных средств оценки функционального состояния (ФС) организма и его отдельных функций.

В исследовании представлены результаты оценки возможности совместного использования разноформатных средств для изучения эффектов комбинированной умственной и физической нагрузки на показатели вегетативной регуляции у человека. Комбинирование физической и умственной нагрузки достигалось путём одновременного выполнения ходьбы и решения математических примеров. Для мониторинга ФС участников исследования (83 чел.) в процессе выполнения ими процедуры комбинированной нагрузки использовался нагрудный беспроводной кардиодатчик Колибри HRV (ООО НМФ «Нейротех», Россия) с возможностью оценки частоты сердечных сокращений и индекса напряжения Баевского (Stress index, ИН). Для оценки состояния вегетативной регуляции испытуемых по показателям вариабельности ритма сердца до и после комбинированной нагрузки использовалась базовая одноканальная версия кардиографа–диагностический комплекс «Омега Стандарт» (НПФ «Динамика», Россия). Основными показателями были приняты: общая мощность спектра (TP, мс<sup>2</sup>/Гц), доля мощности крайне высоких частот спектра (VLF%), соотношение мощностей низких и высоких частот спектра (LF/HF).

Согласно полученным сведениям, очевидным применением беспроводного кардиодатчика, основанного на ЭКГ регистрации, является контроль реакций организма в процессе выполнения нагрузочных тестов. Однако, для оценки эффектов нагрузки полагаться на его возможности не оправданно. Вместе с тем, характеристики спектрального анализа вариабельности ритма сердца оказались информативными не только для оценки состояния вегетативных функций до предъявления нагрузки, но и для определения вегетативных реакций организма на выполнение предложенных комбинированных физических и умственных заданий. Указанные характеристики могут быть интерпретированы в ключевых категориях: степень напряжения организма, энергетические ресурсы и резервы, восполнение и траты, формирование утомления, функциональное восстановление. Результаты применения технических средств оценки вегетативных реакций – стационарного проводного комплекса и мобильного компактного кардиодатчика на основе регистрации реальной электрокардиоритмограммы, в диагностическом плане дополняют друг друга, а их совместное применение обосновано в методическом и диагностическом комплексах в области сопровождения профессиональной деятельности.

*Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001, при участии и материально-технической поддержке компании ООО «Таулаб».*

### **ВОВЛЕЧЕНИЕ ЯДЕР ШВА В СУПРАСПИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ КИШЕЧНОЙ ГИПЕРАЛГЕЗИИ**

Сушкевич Б. М.\* , Любашина О. А.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: bob-jn@mail.ru

Принято считать, что в патогенезе хронических абдоминальных болевых синдромов, сопровождающих заболевания кишки, ведущую роль играют вызываемые органической патологией нарушения в контроле висцеральной ноцицепции серотониновой системой головного мозга. Как полагают, одним из следствий является повышенная болевая чувствительность кишки – кишечная гипералгезия. Однако какие именно изменения в ноцицептивных свойствах церебральных серотонинергических структур связаны с развитием такого состояния остается неясным.

Целью данного исследования являлось выявление перестроек в ноцицептивных свойствах нейронов большого (БЯШ) и дорсального (ДЯШ) ядер шва, возникающих после перенесенного кишечного воспаления.

Работа выполнена на внутрибрюшинно анестезированных уретаном (800 мг/кг) и  $\alpha$ -хлоралозой (60 мг/кг) взрослых самцах крыс Вистар. Животные были разделены на две группы: здоровые и перенесшие экспериментальный колит, вызванный трансректальным введением раствора 20 мг пикрилсульфониевой кислоты в 0,25 мл 50 % эта-

нола. У животных обеих групп посредством микроэлектродной внеклеточной регистрации импульсной активности изучали реакции нейронов БЯШ и ДЯШ на висцеральное (колоректальное растяжение) и соматическое (сдавливание хвоста) болевые раздражения.

В БЯШ и ДЯШ были выявлены четыре группы нейронов: 1) отвечающие активацией только на колоректальное растяжение (висцеральные); 2) возбуждающиеся только при сдавливании хвоста (соматические); 3) реагирующие возбуждением на оба раздражения (общие); 4) отвечающие на любую из стимуляций торможением разрядов (тормозящиеся). По сравнению со здоровыми животными у крыс, перенесших колит, в БЯШ была отмечена повышенная доля тормозящихся нейронов при уменьшенном количестве возбуждающихся ноцицептивных клеток. При этом наблюдалось усиленное торможение нейронов БЯШ при болевом растяжении перенесшей воспаление кишки и их возросшее возбуждение в ответ на сдавливание незатронутого патологией хвоста. В свою очередь, в ДЯШ постколитных животных доля тормозящихся и селективных висцеральных нейронов была снижена, но увеличилось представительство соматических и общих ноцицептивных клеток. Это сопровождалось усилением избирательных и недифференцированных реакций последних на соматический и висцеральный болевые стимулы.

Выявленные нейрональные перестройки могут приводить к неадекватному функционированию изученных ядер шва в супраспинальном контроле разных видов ноцицепции, способствуя сочетанному развитию кишечной и соматической гипералгезий.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00151.*

### **ВЛИЯНИЕ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ МЫШИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

Шайдурлов И. Ф.\*, Ситдикова Г. Ф.

*Казанский федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: ilnarshaidullov@rambler.ru

Известно, что метаболиты микробиоты, такие как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), способны оказывать разнообразные физиологические эффекты через целый ряд локальных механизмов, являясь источником энергии для колоноцитов, способствуя поддержанию целостности кишечного барьера, продукции слизи, защищая от токсического влияния некоторых бактерий, воспаления и снижая риск колоректального рака. При этом их эффекты на перистальтику кишечника могут варьировать при различных патологических состояниях, например, при синдроме раздраженного кишечника (СРК). Некоторые исследования указывают на повышение уровня КЦЖК при СРК, в то время как другие сообщают об их снижении. Тем не менее, основные механизмы действия КЦЖК на сократимость гладкомышечных клеток остаются неизвестными.

Эксперименты проводились на мышах, где в опытной группе СРК индуцировали путем внутрикишечной инфузии 1 % уксусной кислоты. Оценивали скорость транзита и силу сокращения сегментов проксимального отдела толстой кишки мыши в изометрических условиях.

КЦЖК приводили к дозозависимому снижению спонтанной сократительной активности и угнетению вызванной активацией Н-холинорецепторов сокращения препарата толстой кишки мыши. При анализе механизмов действия бутирата натрия обнаружено, что в условиях блокирования  $Ca^{2+}$ -активируемых  $K^{+}$ -каналов (ВК-каналов) на фоне ТТХ эффекты бутирата натрия на тоническое напряжение и амплитуду спонтанных сокращений не проявлялись, что указывает на ВК-каналы гладкомышечных клеток как мишень действия бутирата натрия. При этом ТЭА также предотвращал ингибиторный эффект бутирата натрия на сокращения, вызванные активацией Н-холинорецепторов. Использование культуры GN3 клеток продемонстрировано усиление выходящих  $K^{+}$ -токов при действии КЦЖК за счет повышения вероятности открытия одиночных ВК-каналов, тем самым доказывая, что ВК-каналы являются одной из мишеней действия КЦЖК, а угнетение функции/экспрессии ВК-каналов в результате воспаления приводит к повышению возбудимости, которое мы наблюдали в условиях СРК. Действительно у мышей с СРК наблюдалось усиление сократимости, ускорение транзита содержимого толстой кишки и повышения общего уровня КЦЖК в фекалиях с увеличением относительного содержания пропионовой и бутановой кислот.

Таким образом, ВК-каналы являются мишенью действия КЦЖК в гладкомышечных клетках и нейрональных окончаниях. Кроме того, нарушение их экспрессии/регуляции может быть одним из факторов нечувствительности гладкомышечных клеток толстой кишки к ингибирующему действию КЦЖК и играть роль в патогенезе СРК.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-20045.*

**Постерная секция: Регуляция висцеральных систем организма в норме и при патологии****ЭКСПРЕССИЯ КОМПОНЕНТОВ ИНСУЛИНОВОГО СИГНАЛИНГА  
В МЕДИОБАЗАЛЬНОМ ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ**

Анфимова П. А.\*

*Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль*

\*e-mail: poly.vishenka@yandex.ru

Гипоталамус является важным регуляторным центром, контролирующим гомеостаз, репродукцию, циркадные ритмы и эндокринную систему. Известна также роль гипоталамуса в регуляции старения. При старении в медиобазальной группе ядер, в частности в аркуатном (ARN), вентромедиальном (VMN) и дорсомедиальном (DMN) ядрах у старых крыс наблюдаются морфологические, нейрохимические и функциональные изменения нейронов ядер. Сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR играет значительную роль в регуляции различных биологических процессов, таких как клеточный цикл, метаболизм и трансдукция сигнала (Kim, Choe, 2019; Masliukov, Nozdrachev, 2021; Whiteman et al., 2002). Целью исследования являлось определение локализации lin28-, АКТ-, PI3K-, mTOR- и RICTOR- иммунореактивных (ИР) нейронов в ARN, VMN и DMN гипоталамуса самцов крыс при старении. Исследование проведено на самцах линии Wistar в возрасте 2 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев и 24 месяца после рождения с соблюдением основных биоэтических правил. Исследование проводилось с помощью иммуногистохимического метода и метода вестерн-блоттинга. С целью выявления нейронов, содержащих mTOR, АКТ, PI3K, RICTOR, применялось двойное мечение антителами. Также была проведена статистическая обработка данных при помощи программы Sigma Plot 12.0.

Результаты показали, что компоненты передачи сигналов PI3K-АКТ-mTOR по-разному изменяются в ARN, VMN и DMN гипоталамуса крыс с возрастом. При старении у крыс увеличивается процент lin28-ИР и mTOR-ИР нейронов, и уменьшается доля mTOR-ИР нейронов, колокализующих RICTOR в ARN. В VMN и DMN наибольший процент mTOR-ИР, АКТ-ИР, PI3K-ИР, RICTOR-ИР нейронов отмечен у крыс в возрасте 6 месяцев. Наибольший процент RICTOR-ИР нейронов отмечен в VMN 6-месячных крыс. У 12-месячных и старых 24-месячных животных процент mTOR-ИР, АКТ-ИР, PI3K-ИР, RICTOR-ИР нейронов VMN и DMN достоверно уменьшался.

Таким образом, несмотря на некоторые различия экспрессии сигнальных компонентов PI3K/АКТ/mTOR в отдельных медиобазальных ядрах гипоталамуса при старении экспрессия АКТ повышается, а mTOR подавляется. Полученные данные подтверждают важность АКТ и mTOR, которые являются ключевыми компонентами передачи сигналов инсулина, часто нарушающихся при старении. Данные также послужат основой для будущих исследований механизмов возрастных заболеваний и их фармакологического лечения.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00039.*

**К ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ УШИВАНИЯ  
ПЕРФОРАТИВНОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВЫ**Борисов В. И.<sup>1\*</sup>, Чижиков Д. А.<sup>2</sup><sup>1</sup>*Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*<sup>2</sup>*Гороховецкая ЦРБ, г. Гороховец*

\*e-mail: viborissov@mail.ru

Несмотря на успехи в лечении язвенной болезни (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки диагностика ее рецидивов часто несвоевременна; требуют уточнения и факторы ее патогенеза. Одним из таких факторов может быть стрессовое нарушение вегетативной регуляции (ВР) (Чижиков, 2016). Во всем мире наблюдается рост идиопатических язв (ИЯ), не связанных с бактериями вида *H. pylori* и противовоспалительными средствами (Harbison SP, 2005); доля ИЯ среди язвенных поражений – 10-30%. Подтверждением значения стресса при ИЯ является, например, динамика частоты их появления после землетрясения в Японии в 2011 году: доля ИЯ в 2011-24%, в 2010-13% (Kanno, 2013; Iijima, 2014). Таким образом, важна оценка уровня стресса на этапах лечения ЯБ. Цель исследования: изучение особенностей ВР по данным вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных, перенесших операцию ушивания перфоративной гастродуоденальной язвы (ОУПГЯ), и оценка их диагностических возможностей. Сопоставление данных эндоскопических исследований (видеоцентр АОНУА) и вегетативного статуса (по спектральному анализу ВРС; электрокардиограф «ВНС-Ритм», «Поли-Спектр» фирмы «Нейрософт») выполнено у 20 больных (15 мужчин и 5 женщин; возрасте от 28 до 55 лет, в среднем 42,3 года), перенесших ранее ОУПГЯ. Особое внимание уделено показателю ВРС LF/HF; он отражает симпато-парасимпатический баланс и важен для диагностики некоторых форм ЯБ (Фомин, 2016). Рецидив язвы через 1-5 лет после операции был у 5 пациентов. Вегетативный статус по ВРС, прямо коррелировал с фактом рецидива. У пациентов без рецидива показатель LF/HF был близок к норме, а при рецидиве язвы он был значительно выше ( $p < 0,01$ ). Выводы: Имеются достоверные различия вегетативного статуса у паци-

ентов, перенесших ОУПГЯ без и с наличием рецидива язвы, которые, по нашему мнению, имеют четкие признаки стресс-реакции, обуславливающие специфику сдвигов регуляции при рецидиве по типу позитивной обратной связи (повреждение слизистой → воспаление → боль → симпатическая активация → локальный вазоспазм → ишемизация → повреждение слизистой и тканей и т.д.). Значительное увеличение величины LF/HF служит индикатором рецидивов ЯБ у больных, перенесших ОУПГЯ. Грантовая поддержка отсутствует.

### ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА НА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ

Завалин Н. С.<sup>1\*</sup>, Циркин В. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кировский государственный медицинский университет, г. Киров

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: zavalinkolya@gmail.com

Оксидативный стресс, вызванный избыточным уровнем активных форм кислорода (АФК), играет важную роль в патогенезе многих заболеваний и патологических процессов, включая угрозу преждевременных родов (УПР). В исследовании изучали способность адреналина изменять свободнорадикальную активность.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на образцах крови 11 небеременных женщин, 11 беременных с УПР и 30 мужчин. Свободнорадикальную активность эритроцитов крови оценивали методом биолюминесценции (БХЛ), индуцированной реакцией Фентона. Исследовали фоновые значения БХЛ по показателю светосуммы *S* и влияние различных веществ, включая адреналин ( $10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}$  г/мл), аскорбиновую кислоту ( $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$  г/мл), сенсibilизаторы бета-адренорецепторов (АР) милдронат ( $10^{-5}$  г/мл), гистидин ( $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$  г/мл), тирозин ( $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$  г/мл), триптофан ( $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$  г/мл), а также блокаторов АР ницерголина ( $10^{-6}$  г/мл) и анаприлина ( $10^{-6}$  г/мл). Результаты представлены в виде *Me* (Q1-Q3) в% от фонового значения. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Адреналин ( $10^{-6}, 10^{-5}$  г/мл) значительно снижает *S* у небеременных женщин до 95(85-101)% и 78(72-93)%. Однако для беременных с УПР различия были незначимы и составили 95(78-106)% и 87(74-99)%. В опытах с эритроцитами крови мужчин установлено, что сенсibilизаторы бета-АР повышают способность адреналина ( $10^{-6}$  г/мл, а в ряде случаев  $10^{-5}$  г/мл) снижать *S*. Так, гистидин ( $10^{-6}$  г/мл), милдронат ( $10^{-5}$  г/мл), триптофан ( $10^{-6}$  г/мл) приводили к снижению *S* до 92(86-99)%, 84(78-96)%, 83(82-90)% соответственно. Однако эффект триптофана был блокирован смесью блокаторов АР ницерголина ( $10^{-6}$  г/мл) и анаприлина  $10^{-6}$  г/мл. Аскорбиновая кислота ( $10^{-5}$  г/мл) также усиливала способность адреналина ( $10^{-5}$  г/мл) снижать *S* до 96(83-98)%. Важно отметить, что по отдельности вещества в указанных концентрациях не оказывали влияния на *S*. Однако при более высоких концентрациях сенсibilизаторы, аналогично аскорбиновой кислоте, также проявляли антиоксидантные свойства. Например, гистидин ( $10^{-5}, 10^{-4}$  г/мл) – 82(74-98)%, 92(84-97)%; тирозин ( $10^{-5}, 10^{-4}$  г/мл) – 92(88-103)%, 61(58-69)%; аскорбиновая кислота ( $10^{-4}$  г/мл) – 80(70-87)%.

**Заключение.** АФК снижают эффективность активации АР, которую можно восстановить за счет повышения в среде антиоксидантов, в том числе таких как аскорбиновая кислота и сенсibilизаторов бета-АР. Это важно, в частности, в плане предупреждения преждевременных родов.

### ЛОКАЛИЗАЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ У МИНОГИ РЕЧНОЙ *LAMPETRA FLUVIATILIS*

Иванова Т. И.<sup>1\*</sup>, Суфиева Д. А.<sup>1,2</sup>, Никифоров А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: itilampetra\_fl@mail.ru

Древние низшие позвоночные, миноги, рассматриваются специалистами разных областей биологии и медицины как базовые модели для исследований возникновения, развития и становления анатомических и морфологических признаков, на которых сформировались и эволюционно закрепились физиологические функции позвоночных и человека. Гематологов, иммунологов, например, интересовал вопрос возникновения и особенностей кроветворения миног. Müller A. (1856) показал, что миноги – животные, развивающиеся с метаморфозом, их личинки, пескоройки, функционально и по строению резко отличаются от имаго. Но однозначные данные о топографии кроветворения миног отсутствуют: многие авторы отождествляют локализацию кроветворения миног и их личинок. Поэтому, на окрашенных гематологическими методами срезах тканей сердца, жаберных корзинок, печени, почек, кишечного тракта и эпинеурального жирового тяжа нами было проведено сравнительное исследование наличия или отсутствия кроветворения у миног *L. fluviatilis* и их личинок. Было обнаружено что: 1. У личинок миног, пескороек, очаги кроветворения располагаются в: жировой капсуле брюшной почки и в её межканальцевых пространствах; в кроветворной ткани жаберных корзинок; самое мощное кроветворение присутствует в тифлозоле, стенке спирального клапана средней кишки. 2. У взрослых преднерестовых миног были обнаружены два очага кроветворения, расположенных в: кроветворной ткани жаберных корзинок; самое мощное кроветворение присутствует в кроветворной ткани эпи-

неврального жирового тяжа. Представленные данные указывают на то, что активное кроветворение в жабрах и эпиневральном жировом тяже у взрослых миног можно рассматривать в качестве анатомических и функциональных предшественников тимуса и красного костного мозга высших позвоночных, что позволяет рассматривать миног модельными объектами в гематологических исследованиях возникновения и развития патологий в эмбриогенезе и у взрослых организмов.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **РЕГЕНЕРАЦИЯ ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДКА МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИМПУЛЬСНОГО МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ**

Князева И. Р.<sup>1\*</sup>, Позднякова Н. В.<sup>1</sup>, Севостьянова Н. В.<sup>1</sup>, Коноваленко Ю. А.<sup>1</sup>, Кутенков О. П.<sup>2</sup>, Ростов В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

<sup>2</sup>*Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск*

\*e-mail: knyazeva\_irekle@mail.ru

В представленной работе изучалась способность импульсного микроволнового излучения ускорять процессы регенерации язвенных дефектов слизистой оболочки желудка.

Эксперименты выполнены на 40 белых беспородных мышах обоего пола, массой 25-30 г. Содержание животных и проведение экспериментальных воздействий регламентировалось Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и Приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». В работе использовались этаноловая и нейрогенная модели экспериментального повреждения слизистой желудка (Vou Abbound et al., 1988; Gunin et al., 1996). Оценка ulcerогенного эффекта производилась по среднему количеству изъязвлений на одно животное в группе.

Экспериментальные животные случайным образом были распределены на 4 групп по 10 особей в каждой. Две контрольные группы с моделированием нейрогенной язвы и этаноловой язвы не подвергались облучению. Опытные группы мышей со смоделированным язвообразованием подвергались воздействию микроволнового излучения интенсивностью 1520 Вт/см<sup>2</sup>, но одна группа с частотой повторения импульсов 8 Гц, а вторая – 13 Гц. Облучение проводилось в течение 7 дней однократно в утренние часы.

Воздействие излучений на животных осуществлялось с помощью лабораторного генератора на основе магнетрона МИ 505 (Россия, несущая частота 10 ГГц, выходная пиковая мощность генератора 180 кВт, длительность импульсов на половинном уровне мощности 100 нс, напряженность электрического поля 1.5 кВ/см). Мыши подвергались однократному воздействию 4000 импульсов в области проекции желудка.

Анализ полученных результатов показал способность импульсного микроволнового излучения оказывать стимулирующее влияние на процесс заживления пораженной слизистой желудка мышей в этаноловой и нейрогенной моделях. В докладе будет представлен анализ динамики заживления язв разной этиологии и предполагаемые механизмы воздействия изучаемых излучений на данный процесс.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА ВКУСОВОЕ ВОСПРИЯТИЕ СЛАДКОГО У МЫШЕЙ**

Лукина Е. А., Муровец В. О.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: murovetsvo@infran.ru

Вкусовое восприятие сладкого вызывает чувство удовольствия и стимулирует эволюционно закрепленное предпочтение высококалорийной пищи, что в современном обществе провоцирует переедание и способствует развитию ожирения, диабета II типа (Д2Т) и сопутствующих заболеваний. Это актуализирует необходимость исследования хеморецепторных механизмов регуляции питания. Полиморфизм генов *tas1r2-3* кодирующих вкусовые рецепторы T1R2-3 играет определяющую роль в наблюдающемся разнообразии реакций на сладкое. Вкусовая рецепция находится под влиянием метаболического статуса организма. Известно, что диабет приводит к нарушению восприятия сладкого вкуса. Линия мышей Kasukabe (КК) несмотря на давнее использование как модель ожирения и Д2Т, очень мало охарактеризована по вкусовому восприятию сладкого.

Задачей работы была охарактеризовать вкусовую чувствительность к сладкому и оценить влияние уровня глюкозы крови на его потребление у мышей линии КК: «дикого типа», КК.Cg-a/J (КК) с рецессивным геном окраски Агути желтый и КК.Cg-Ay/J (КК-Ау), несущих его доминантную аллель Агути леталь (Ау), экспрессия которой подавляет меланокортиновую сигнализацию и усиливает Д2Т. Их сравнили с предпочитающей сладкое линией C57BL6/J (В6), которая имеет ту же аллель гена T1R3 субъединицы вкусового рецептора.

Мыши КК имели повышенную базальную глюкозу крови, объем потребления пищи, вес тела, печени и жира; ген Ау дополнительно увеличивал данные параметры. В 48 ч-тесте с произвольным выбором мыши КК и КК-Ау в отличие от В6 не предпочитали воде низкие и средние концентрации подсластителя сахарина; в то же время сахарозу они предпочитали начиная с самой низкой концентрации – 1 %. Мыши КК-Ау потребляли сахарозу и саха-

рин существенно выше, чем КК и В6, но В6 превосходили КК мышей по потреблению сахара. В тесте краткого доступа (густометр Davis MS-160, DiLog Instruments, US) линия КК показала схожую с В6 динамику потребления сахарозы, сахара и сукралозы. Мутация Ау нарушала выделение предпочитаемой концентрации сахарозы, сахара и сукралозы, повышая потребление их низких концентраций в тесте, однако рост потребления с повышением концентрации сахарозы и сукралозы сохранялись.

Результаты показывают, что повышенный уровень глюкозы крови вместе с другими факторами, обусловленными гипер-экспрессией белка Агути (ASIP) у КК-Ау линии снижает вкусовую чувствительность к низким концентрациям сладкого в зависимости от калорийной ценности вещества, негативно влияя на систему вкусовых рецепторов T1R2-3.

*Финансовая поддержка: Программа НЦМУ Павловского центра при поддержке Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022).*

### **АДАПТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ДЛЯ НОРМАЛЬНОГО СТАТУСА ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ В ОРГАНИЗМЕ**

Ляпина Л. А. \*, Григорьева М. Е., Оберган Т. Ю., Шубина Т. А.

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

\*e-mail: lyapinal@mail.ru

**Введение.** Важную роль в поддержании гомеостаза в организме играет взаимодействие свертывающей и противосвертывающей (ПСС) систем крови. Изучение функционального состояния этих систем и возможностей формирования связей, лежащих в основе адаптационных механизмов организма, представляет значительный интерес с точки зрения физиологии. В функционировании ряда физиологических систем организма участвуют пептидные биорегуляторы, определяя основные параметры формирования компенсаторно-приспособительных реакций организма на изменение гомеостатического баланса. Пептиды создают регуляторный континуум, способствуя непрерывности процессов регуляции и осуществление ответных физиологических реакций. Цель настоящей работы заключалась в выявлении участия пептидов глипролинового ряда в адаптивных реакциях организма в норме и при депрессии ПСС, обусловленной нарушением метаболизма жиров и углеводов.

**Методы исследования.** Эксперименты проводились на животных со стойкой гипергликемией, вызванной многократным пероральным введением 40 %-ой глюкозы или с метаболическим синдромом, индуцированным содержанием крыс на высококалорийной диете. В этих условиях исследовали действие различных по структуре глипролинов (интраназально, 5-7 раз, 100-200 мкг/кг) на первичный и плазменный гемостаз, используя стандартные коагулологические методы.

**Результаты.** В плазме крови животных в течение 168 ч после последнего применения пептидов установлено достоверное повышение фибринолитической, фибриндеполимеризационной и антикоагулянтной активности, а также снижение агрегации тромбоцитов. Максимальные противосвертывающие эффекты оказывали глипролины с добавлением в их структуру аргинина и лейцина. Это могло быть обусловлено как действием самих пептидов, так и свойствами добавленных аминокислот, которые участвуют в метаболизме белков, углеводов и эндогенных биорегуляторов.

**Заключение.** При моделировании у крыс нарушений гомеостатического баланса различные по структуре глипролины обладают сочетанным эффектом на гемостаз, усиливая противосвертывающий потенциал крови. Универсальное модулирующее действие глипролинов приобретает особую актуальность для расширения сферы их применения как препаратов комбинированного действия. Таким образом, регуляторные пептиды позволяют оптимизировать имеющиеся резервы организма для восстановления его физиологических функций и поддержания адаптационных возможностей.

### **ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТЫ НА МИНЕРАЛЬНЫЙ ОБМЕН ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Маршинская О. В. \*, Казакова Т. В., Нотова С. В.

*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Институт биоэлементологии, г. Оренбург*

\*e-mail: m.olja2013@yandex.ru

Недостаточное потребление микронутриентов в настоящее время является массовым и постоянно действующим фактором, отрицательно влияющим на здоровье населения. Существенная роль в профилактике недостаточной обеспеченности макро- и микроэлементами отводится сбалансированному питанию. Однако, питание современного человека характеризуются беспрецедентно высоким потреблением высококалорийной пищи. Высококалорийная диета нарушает адекватность реагирования функциональных систем организма, которое выражается в изменении компенсаторно-приспособительных реакций. Несмотря на повышенную калорийность питания, такой рацион не соответствует рекомендуемым диетическим требованиям по потреблению макро- и микроэлементов. В связи с чем целью исследования явилось изучить влияние высококалорийной диеты на показатели минерального обмена.



Лабораторные животные (крысы линии Wistar) были подразделены на контрольных (n=15, основной рацион) и экспериментальных (n=15, высококалорийная диета). Основной рацион включал в себя сбалансированный корм, который соответствовал ГОСТ-Р 50258-92. Для экспериментальной группы была разработана высококалорийная диета, основанная на добавлении к общему сбалансированному рациону углеводов (растворы фруктозы) и жиров различного происхождения (свиное сало, кокосовое и подсолнечное масло). В ходе эксперимента калорийность диеты ступенчато увеличивалась на 30 % (1-4 недели), 60 % (5-8 недели) и 90 % (9-12 недели) от калорийности общего рациона. Уровень химических элементов оценивался с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в сыворотке крови и печени лабораторных животных.

В опытной группе крыс линии Wistar отмечалось статистически значимое снижение уровня Fe на 30 %, Cr на 20 %, I на 18 %, Zn на 11 %, K на 8,3 %, Ca на 6,3 % и увеличение Pb на 25 % в сыворотке крови. В печени отмечалось статистически значимое увеличение уровня Zn на 11,7 %, As на 27,7 %, Ca на 32,4 %, Cd на 38 %, Cr на 45,2 %, Fe на 53,4 %, Pb на 65 %, Co на 74,4 %. В ходе корреляционного анализа между химическими элементами сыворотки крови и печени была установлена следующая закономерность – снижение I, Fe, Cr в крови коррелирует с их увеличением в печени.

Таким образом, проведенное экспериментальное исследование показало, что высококалорийная диета способствует нарушению минерального обмена в организме.

*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00600).*

### СОЧЕТАНИЕ ОБЪЕКТИВНЫХ И СУБЪЕКТИВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ОЦЕНКИ ИНТЕРОЦЕПЦИИ СЕРДЦА

Миненко И. А.<sup>1\*</sup>, Лимонова А. С.<sup>1</sup>, Германова К. Н.<sup>1</sup>, Ершова А. И.<sup>1</sup>, Сукманова А. А.<sup>1,2</sup>, Назарова М. А.<sup>3</sup>,  
Никитин В. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»  
Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва

<sup>3</sup>Harvard Medical School, г. Бостон, США

<sup>4</sup>Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, г. Лейпциг, Германия

\*e-mail: minenko.irina98@yandex.ru

Интероцепция (Инт) – это восприятие внутренних сигналов организма. Её нарушение связывают с развитием соматических, а также психосоматических расстройств, проявляющихся в т.ч. кардиальными симптомами. Для оценки Инт используют субъективные (тесты по оценке сердечных сокращений (СС) и объективные (сердечные вызванные потенциалы (СВП)) методы. Однако в настоящее время отсутствует единый подход к оценке Инт, т.к. она является комплексным феноменом и зависит от многих факторов (Chen и соавт., 2021).

В данном исследовании мы впервые сравнили три модификации теста с субъективной оценкой испытуемым СС, соотнесли их точность с амплитудой СВП, а также показателями вегетативной нервной системы (вариабельность сердечного ритма (ВСР)) и составом тела.

Проводилась параллельная регистрация электроэнцефалографии (ЭЭГ) и электрокардиографии (ЭКГ) (NVX52, МКС). Для удаления артефактов, в т.ч. от СС, применен анализ независимых компонент. Для оценки Инт использованы три модификации тестов: 1) подсчет СС в течение заданных временных интервалов 2) нажатие на кнопку в момент ощущения СС 3) определение испытуемым синхронности предъявляемой серии звуковых сигналов его СС. Результаты тестов оценивали в соответствии с ранее описанными подходами (Vreng и соавт, 2016). Проанализированы СВП во время выполнения трех тестов. СВП определялись в интервале 0,2-0,6 мс после R-зубца ЭКГ. Биоимпедансный анализ состава тела проводился на приборе «Медасс» АВС-01.

В исследование включено 28 здоровых добровольцев (61 % женщин, медиана возраста 34 года). Разницы в амплитуде СВП во время трех тестов не выявлено, при этом точности выполнения теста с подсчетом СС оказалась выше ( $U=232$ ,  $p=8.93 \cdot 10^{-3}$ ). Выявлена корреляция (0.46,  $p=0.01$ ) низкочастотного параметра ВСР (LF) с точностью теста с нажатием на кнопку. Между амплитудой СВП и параметрами ВСР связи не обнаружено. Для точности теста с определением синхронности звуковых сигналов показана корреляция (0.64,  $p=0.01$ ) с амплитудой СВП. Установлена корреляция состава тела с точностью теста с нажатием на кнопку (для индекса массы тела (ИМТ)  $-0.49$ ,  $p=0.01$ , для жировой массы (ЖМ)  $-0.42$ ,  $p=0.02$ ) и с подсчетом ЧСС (для ИМТ  $-0.43$ ,  $p=0.02$ , для ЖМ  $-0.42$ ,  $p=0.03$ ). В тесте с нажатием на кнопку так же амплитуда СВП коррелирует с жировой массой ( $-0.41$ ,  $p=0.03$ ).

Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальных критериев оценки нарушения Инт, что позволит использовать ее как новый объективный диагностический параметр.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00507.*

**БАЛАНС ВОЗБУЖДЕНИЯ/ТОРМОЖЕНИЯ В НЕЙРОНАХ ТУБЕРАЛЬНОЙ ГРУППЫ  
ГИПОТАЛАМУСА ПРИ СТАРЕНИИ**

Панкратова Л. Г.\*

*Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль*

\*e-mail: white.corvus8@gmail.com

Важнейший интегратор вегетативных, эндокринных и поведенческих функций в лице гипоталамуса, по современным представлениям, занимает далеко не последнее место в регуляции продолжительности жизни. Ядра туберальной области гипоталамуса – дорсомедиальное (ДМЯ), вентромедиальное (ВМЯ), аркуатное (ДЯ) – активно вовлечены в регуляцию обмена веществ, энергетического баланса и, по данным литературы, в контроль развития процессов старения. Литературные данные свидетельствуют, что нейроны ДЯ и ДМЯ содержат медиаторы глутамат и ГАМК, при этом доля последнего преобладает. В ВМЯ преобладают глутаматергические нейроны, а доля ГАМК-ергических невелика. В различных отделах головного мозга при старении наблюдается дисрегуляция ГАМК и глутаматергических систем, приводящая к разнонаправленным изменениям содержания ГАМК и глутамата (Hermans et al., 2018).

Исследовалась экспрессия фермента синтеза ГАМК глутаматдекарбоксилазы GAD65/67 и везикулярного глутаматного транспортера 2 (VGLUT2) у молодых (3 месяца), взрослых (12 месяцев) и старых самцов крыс (24 месяца) в ДЯ, ВМЯ и ДМЯ методом вестерн-блоттинга.

Результаты показали, что у крыс всех возрастных групп в блотах определялись полосы VGLUT2 и GAD65/67, соответствующие молекулярной массе белка 65 кДа. В то же время экспрессия VGLUT2 и GAD65/67 менялась с возрастом. Экспрессия GAD65/67 значительно увеличилась в ДЯ и ДМЯ у 24-месячных крыс по сравнению с 3- и 12-месячными животными ( $p < 0,05$ ). В ВМЯ достоверных различий в экспрессии GAD65/67 между крысами разного возраста выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Экспрессия VGLUT2 значительно увеличилась в ДЯ, ВМЯ и ДМЯ у 24-месячных животных по сравнению с 3- и 12-месячными крысами ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при старении в ядрах гипоталамуса происходит усиление взаимно противоположных процессов торможения и возбуждения, связанных с активацией ГАМК и глутаматергической систем. Однако вопрос эффективности синаптической передачи, в частности количества высвобождаемого медиатора, рецепторов и рецепторного состава в разных возрастных группах требует дальнейшего изучения.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00039.*

**ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ И АДАПТАЦИОННЫЙ  
ПОТЕНЦИАЛ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА**

Переломова И. В.\*, Нестерова С. А., Прохоров Д. Ю.

*Тульский Государственный Университет, Медицинский институт, г. Тула*

\*e-mail: ketava@rambler.ru

**Введение.** Психоэмоциональный статус способен оказывать влияние на вегетативную нервную систему. Именно поэтому особенно важным представляется изучение влияния депрессии на внутренние регуляторные механизмы.

**Методы исследования.** Осенью 2022 года студенты 4 курса медицинского института г. Тула (27 юношей и 61 девушка, средний возраст –  $21,4 \pm 0,2$  года) прошли обследование на кафедре Пропедевтики Внутренних Болезней, в ходе которого было проведено исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) в положении сидя (фоновая запись) и стоя (ортостаз). Помимо этого, студентами был заполнен опросник PHQ-9, позволяющий определить наличие и выраженность депрессии.

Обработка данных проводилась в программе Excel 2016 с помощью пакета анализа данных. Результаты представлены как  $M \pm m$ .

**Целью данного исследования** явилось изучение влияния депрессии студентов медицинского института на вегетативную нервную систему, как на основной регуляторный механизм.

**Результаты.** Студенты были поделены на четыре группы в зависимости от пола и признаков наличия депрессии (свыше 5 баллов включительно по результатам опросника PHQ-9): юноши без признаков депрессии ( $2,4 \pm 0,4$ ) и юноши с незначительным уровнем депрессии ( $10,3 \pm 1,8$ ), а также девушки без признаков депрессии и девушки с незначительным и умеренным уровнем депрессии ( $3,3 \pm 0,3$  и  $12,7 \pm 1,0$  соответственно).

Общая мощность спектра ( $TP, мс^2$ ) у юношей без признаков депрессии в фоновой записи составила  $4406 \pm 649 мс^2$ , что оказалось значительно больше, чем у юношей с признаками депрессии ( $3533 \pm 531 мс^2$ ). Результаты ортостатической пробы среди юношей демонстрируют значительно больший рост общей мощности спектра в группе с признаками депрессии ( $6895 \pm 2206$  и  $11364 \pm 7620 мс^2$ ), что свидетельствует о срыве адаптации.

В ортостатической пробе юноши из второй группы продемонстрировали более высокие абсолютные значения показателя VLF, выходящие за рамки нормы, что свидетельствует о стрессовой реакции ( $1774 \pm 394$  и  $2288 \pm 1192 мс^2$  соответственно).

Симпато-вагальный баланс (LF/HF) у юношей с признаками депрессии в фоновой записи превосходил этот же

показатель у юношей из первой группы:  $2,5 \pm 0,5$  против  $3,3 \pm 1,0$ . Абсолютное значение волн низкой частоты (HF,  $\text{мс}^{-2}$ ) у студентов из второй группы оказалось ниже:  $1028 \pm 208$  против  $636 \pm 140 \text{мс}^{-2}$ .

**Заключение.** Студенты с признаками умеренной депрессии продемонстрировали большую симпатическую активацию, чем их коллеги без признаков депрессии. В группе юношей с признаками депрессии был выявлен резко сниженный адаптационный потенциал.

### **ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ И ЭНКЕФАЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

Просекина Е. А.<sup>1</sup>, Федоруцева Е. Ю.<sup>2\*</sup>, Замощина Т. А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск

\*e-mail: elenafedorutseva@gmail.com

Вопрос о взаимодействии пептидергической и холинергической систем организма в регуляции центральных и периферических механизмов секреторной активности ЖКТ остается противоречивым и малоизученным. В связи с чем изучение возможности энкефалинергической модуляции холинергического контроля защитных факторов желудочного и кишечного секрета представляется интересным. Острый эксперимент выполнен на 100 крысах-самцах линии Вистар массой 250 г. Для сбора желудочного и кишечного сока животных подвергали операции по наложению лигатуры на пилорический отдел желудка, после завершения которой вводили избирательный холиномиметик пилокарпин, неизбирательный холиномиметик карбахоллин, пептид лей-энкефалин (ЛЭ), избирательный холинолитик метацин или проводили их совместное введение в различных комбинациях. По окончании времени секреции крыс декапитировали, извлекали желудок и кишечник. Проводили следующие виды анализа: определяли содержание фукозы и нуклеиновых кислот (НК) в желудочном и кишечном секрете. Анализ взаимодействия веществ определяли по методу Уэбба. Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. Установлено, что пилокарпин и карбахоллин увеличивали содержание фукозы в желудочном соке, слизи желудка и ДПК, но понижали её уровень в слизи тонкого кишечника (ТК). Одновременно с этим каждый из холиномиметиков увеличивал уровень НК в слизи желудка, ДПК и ТК. Пилокарпин уменьшал уровень НК в желудочном соке, а карбахоллин его не изменял. ЛЭ повышал содержание фукозы в желудочном соке и слизи желудка. Одновременно с этим пептид уменьшал уровень НК в желудочном соке, но увеличивал их содержание в слизи желудка и ДПК. Метацин понижал содержание фукозы в желудочном соке, слизи желудка, ДПК и ТК. Одновременно с этим метацин понижал уровень НК в желудочном соке, слизи желудка и ТК, но увеличивал их содержание в слизи ДПК. ЛЭ предупреждал действие холиномиметиков пилокарпина и карбахолина на содержание фукозы в слизи ЖКТ и НК в желудочном соке и слизи ЖКТ. На фоне блокады М-холинорецепторов пептид усиливал эффекты пилокарпина и карбахолина в отношении защитных факторов секрета ЖКТ. Полученные результаты указывают на энкефалинергическую модуляцию холинергического контроля защитных факторов секрета пищеварительной системы. Вероятно, энкефалины, присутствующие в телах нейронов и в нервных волокнах блуждающего нерва, а также интрамуральных нервных структурах, участвуют в регуляции желудочной и кишечной секреции, модулируя холинергическую трансмиссию эфферентных и афферентных потоков информации нейрогуморальной природы. Энкефалинергические изменения функционального состояния пищеварительных желёз являются по механизму модуляторными, а по биологической роли – адаптивными.

### **ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ**

Пуло Мачарашвили Д. Д.\*, Глазачев О. С.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: dd\_pm@bk.ru

Вегетативная дизрегуляция висцеральных функций в виде синдромов ортостатической гипотензии, ортостатической тахикардии и вазо-вагальных синкопе может встречаться у молодых людей и существенно влияет на функционирование и качество жизни. Причинами развития вегетативных расстройств могут быть последствия стресс-индуцированного психо-вегетативного синдрома, а так же вирусные инфекции, в частности, последствия перенесенной инфекции Covid-19 (Van de Velde et al., 2020; Bisaccia et al., 2021).

С целью выявления частоты проявлений и возможных ассоциаций дисавтономных расстройств у лиц молодого возраста проведено скрининговое обследование репрезентативной выборки студентов второго курса Сеченовского университета (487 чел., 126 муж., ср. возраст  $18,9 \pm 1$  лет) с применением модифицированного опросника на ортостатическую гипотензию/тахикардию (ОНХ), теста самооценки стрессоустойчивости С. Коухена, Г. Виллиансона

и самоотчетов относительно степени тяжести, длительности и симптомов перенесенного Covid-19.

Высокий риск вегетативной дисрегуляции по типу ортостатической гипотензии/тахикардии выявлен у 169 (34,7%) обследуемых (средний балл в тесте ОНQ–5,9±1,5), в группу среднего риска отнесено 168 студентов (34,5%, балл ОНQ–3,6±0,5), в группу низкого риска–150 (30,8%, балл ОНQ–1,1±0,8) студентов. Установлено, что в группе высокого риска преобладали девушки, а уровень стрессоустойчивости был достоверно ниже (18,7±5,8), чем в двух других группах (14,1±5,9 и 17,0±5,4 соответственно). Не выявлено четкой связи степени риска автономной дисрегуляции с фактом перенесенной инфекции Covid-19, однако лица с высоким риском ортостатической гипотензии/тахикардии значительно чаще отмечали, что перенесли заболевание в средне-тяжелой и тяжелой формах, с длительным течением восстановительного периода, с сохраняющейся астенией, нарушением памяти, внимания, а также в сроки не более 8 месяцев от момента тестирования.

Следующим этапом работы будет проведена объективизация состояния обследуемых с высоким риском ортостатической гипотензии, ортостатической тахикардии и вазо-вагальных синкопе проведением активной ортостатической пробы с регистрацией кардиоинтервалограмм и анализом ВСР, а также оценена возможность коррекции вегетативных дисрегуляций применением курса гипоксического кондиционирования в режиме интервальных гипоксическо-гипероксических экспозиций.

## **ВЫЯВЛЕНИЕ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВОСПРИЯТИЕ ТЕКСТУРЫ ПИЩИ**

Смирнов В. В.\*

*Институт физиологии Коми научного центра УО Российской академии наук, г. Сыктывкар*

\*e-mail: smirnowich@yandex.ru

Для понимания механизмов регуляции аппетита у человека важно изучать причины вариабельности восприятия текстуры пищевых продуктов. Поэтому цель работы заключалась в определении способности распознавать твердость пищевого геля во взаимосвязи с пищевой ценностью рациона, типом пищевого поведения и выраженностью чувства голода и насыщения.

В первой части исследования участвовало 38 здоровых людей (15 мужчин) в возрасте от 21 до 31 года, у которых определяли пищевую текстурную чувствительность при парном сравнении твердости модельных агар-желатиновых гелей и выраженность чувства голода и насыщения в момент проведения тестирования. Все участники заполняли дневник питания, Голландский опросник пищевого поведения и Йельскую шкалу пищевой зависимости. Во второй части исследования с помощью опроса были определены текстурные предпочтения у 246 человек.

Установлено, что способность распознавать текстуру пищевого геля значительно варьирует среди участников. На основании количества правильных ответов в тесте на определение твердости геля всех участников разделили на две группы–с высокой (n=20) и низкой (n=18) пищевой текстурной чувствительностью. При органолептической оценке фруктового желе дескриптор «твердый» выбирали 60 и 22% (p=0,025) участников из первой и второй групп соответственно. Показано, что участники обеих групп не различались по полу, возрасту, индексу массы тела, типу пищевого поведения, количеству людей с пищевой зависимостью, а также по среднесуточному потреблению энергии, макронутриентов и пищевых волокон (p>0,05). С помощью корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь (R= –0,37, p=0,020) между процентом правильных ответов при определении твердости геля и выраженностью чувства насыщения среди всех участников (n=38). По результатам опроса выявлено, что лица с ограничительным пищевым поведением чаще выбирают продукты с клейкой, зернистой, пластичной и гомогенной структурой, тогда как лица с эмоциогенным и экстернальным пищевым поведением хрустящие продукты, а также твердые и неоднородные по консистенции, соответственно.

Таким образом, способность различать твердость агар-желатинового геля выше у людей со слабой выраженностью чувства насыщения. Чувствительность к текстуре пищевого геля не связана с энергетической ценностью или содержанием макронутриентов в суточном рационе и не зависит от типа пищевого поведения. Тем не менее, люди с различным пищевым поведением отличаются по своим текстурным предпочтениям.

## **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРТЕРИЙ МОЛОДЫХ КРЫС НА РАННЕЙ СТАДИИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Царева И. А.\*, Иванова Г. Т., Лобов Г. И.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: tsarevaia@infran.ru

**Введение.** Метаболическим синдромом (МС), который представляет собой группу кардиометаболических факторов риска, в настоящее время страдает более миллиарда человек в мире (Saklayen, 2018). При этом МС выявляется не только у взрослых, но и у детей и подростков (до 9,8%) (DeBoer, 2019).

**Методы и результаты.** Крыс наркотизировали золетилом и методом видеомикроскопии измеряли изменения диаметра ветвей передней брыжеечной артерии (2-3 порядка) крыс (самцы и самки), подвергнутых на протяжении 16 недель (с 1-месячного возраста) фруктозной нагрузке (питьевая вода была заменена 20% раствором фруктозы).

Установлено, что по истечении 16 недель у крыс были выявлены признаки МС: артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия и повышенное количество висцерального жира. Амплитуда сократительной реакции артерий крыс, получавших фруктозу (FrDR) на фенилэфрин (PhE) была достоверно выше по сравнению с контролем. Амплитуда ацетилхолин (ACh)- индуцированной дилатации артерий у FrDR была ниже (у самцов—59,5 %, у самок—84,2 %) по сравнению с контролем (74,2 % и 97,3 %, соответственно). Дилатация артерий на нитропруссид (NP) у FrDR также была ниже (у самцов—82,3 %, у самок—94,7 %) по сравнению с крысами контрольной группы (97,7 % и 117,4 %, соответственно). Применение нимесулида (селективного ингибитора COX2) сопровождалось достоверным уменьшением диаметра артерий у самцов и самок FrDR, но не приводило к изменениям артерий крыс контрольных групп.

**Заключение.** 16-недельная фруктозная нагрузка у молодых крыс обоих полов приводит к развитию изменений метаболизма, характерных для МС. Эндотелийзависимая дилатация артерий у FrDR была ослаблена, причем у самцов в значительно большей степени, чем у самок, что дает нам основания сделать заключение об эндотелиальной дисфункции, развивающейся у крыс после потребления фруктозы и сопровождающаяся снижением продукции NO. Эндотелийнезависимая дилатация артерий также была достоверно снижена у FrDR, ослабление реакции на NP было сильнее выражено у самцов. Ослабление дилататорной реакции артерий на экзогенный NO свидетельствует об ингибировании NO→сGMP сигнальной цепочки в гладкомышечных клетках артерий. Ингибирование COX2 сопровождалось уменьшением диаметра артерий FrDR, что косвенно подтверждает развитие воспалительного процесса и экспрессию COX2 в тканях FrDR с образованием простагландинов с дилататорными свойствами. И наконец, достоверные различия в реакциях артерий самцов и самок, получавших фруктозу, демонстрирует гендерные особенности развития МС, у самцов негативные изменения со стороны артерий выражены сильнее.

### **ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА РАЗОБЩАЮЩЕГО БЕЛКА UCP1 В БУРОЙ И БЕЛОЙ ЖИРОВЫХ ТКАНЯХ АУТБРЕДНЫХ МЫШЕЙ**

Якуненок А. В. \*, Елсукова Е. И., Наточий И. О.

*Красноярский государственный педагогический университет им. В. П. Астафьева, г. Красноярск*

\*e-mail: avy0905@yandex.ru

Разобщающий белок UCP1 – ключевой элемент термогенного механизма бурой жировой ткани (БЖТ) и бежевых адипоцитов. Уровни экспрессии UCP1 определяют термогенный потенциал этих клеток, стимулируют энергообмен в жировых депо, препятствуя раннему развитию митохондриальной дисфункции, нарушений углеводного и липидного обменов. Экспрессия белка UCP1 в разных видах жировых тканей в онтогенезе изучена недостаточно. В данной работе впервые изучена динамика белка UCP1 в буром жире, подкожном и абдоминальном жировых депо аутбредных мышей ICR в широком возрастном диапазоне – от окончания грудного вскармливания до старости.

Животные содержались при  $24 \pm 1$  °C и свободном доступе к корму. Межлопаточную БЖТ (МБЖТ), паховую (ПЖТ) и околгонадную белую жировую ткани (ГЖТ) выделяли в возрасте 20 сут (n=18), 1,5 мес (n=10), 6 мес (n=7), 18 мес (n=3). Содержание общего белка определяли по методу Лоури. Белок UCP1 и бета-тубулин определяли с помощью вестерн-блоттинга. Экспрессию белка UCP1 оценивали относительно бета-тубулина. Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критериев Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.

Динамика показателей массы тела, массы жировых тканей в целом соответствовала данным литературы для инбредных линий мышей. В первые месяцы рост МБЖТ отставал от роста тела, начиная с 1,5-мес возраста относительная масса МБЖТ не изменялась. Абсолютная и относительная масса жировых депо достигала максимальных значений у 6-мес мышей. Содержание общего белка (мкг/мг) во всех трех тканях снижалось в связи с нарастающим липогенезом к 6-мес возрасту. У старых 18-мес мышей эти показатели не отличались от 6-мес животных. Относительная экспрессия белка UCP1 в МБЖТ существенно не изменялась на протяжении всего изученного онтогенеза. В ПЖТ экспрессия UCP1 достигала максимальных значений у 20-сут мышей, будучи только в 2 раза ниже этого показателя в МБЖТ. У 1,5-мес мышей уровни UCP1 снижались в 3 раза ( $p < 0,05$ ), у 6- и 18-мес мышей UCP1 не определялся ни в одной из проб ПЖТ. В ГЖТ следовые количества белка UCP1 выявлены в 25-30 % проб 1,5- и 6-мес мышей.

В докладе обсуждается: возможная связь между ранним прекращением экспрессии белка UCP1 в ПЖТ, сроками активации липогенеза, темпами роста и созревания репродуктивной функции; физиологическая роль UCP1-экспрессирующих клеток в ГЖТ у трети половозрелых мышей как резерва для быстрого включения термогенеза при угрозе гипотермии, предотвращения повреждений репродуктивной функции и сохранения популяции животных.

**Симпозиум Негативные последствия социальной изоляции: подходы к профилактике и лечению**

**ОБОГАЩЕННАЯ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТЬЮ ИНФОРМАЦИОННАЯ СРЕДА КАК СРЕДСТВО ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИИ**

Гущин В. И.<sup>\*</sup>, Розанов И. А., Швед Д. М., Томиловская Е. С.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: vgushin.57@mail.ru

**Введение.** Пребывание в условиях изоляции сопряжено с выраженным оскудением сенсорного притока, обеднением информационной и социальной среды. В ряде исследований были выявлены негативные эффекты изоляции на психологическое и психофизиологическое состояние обследуемых, их психическую работоспособность и социальные взаимодействия. Традиционных средств психологической поддержки (ПП) в таких условиях может быть недостаточно для компенсации неблагоприятных факторов изоляции.

**Методы исследования.** На базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН проводятся исследования психологических эффектов виртуальной реальности (VR) как средства обогащения информационной и сенсорной среды. Исследования проводятся в условиях гермокамерной изоляции и «сухой» иммерсии, а также на контрольных группах. Применяется специально разработанный аппаратно-программный комплекс VR-ПП, предоставляющий обследуемым аудиовизуальный контент (психокоррекционные виртуальные среды) с различной степенью интерактивности. VR-ПП позволяет пользователям частично компенсировать сенсорный дефицит за счёт реализации виртуального личного пространства, имеющего контакт с контролируемой пользователем виртуальной природой, а также предоставляет возможность осуществлять трансфер эмоций посредством арт-терапии и компенсировать монотонию через интерактивное взаимодействие пользователя с виртуальным пространством.

**Результаты исследований.** В экспериментах и на добровольцах контрольных групп была установлена способность ПАК ПП и пассивных виртуальных сред оказывать благоприятное воздействие на психоэмоциональную сферу, на когнитивные способности, сон и двигательную активность обследуемых.

Мы полагаем, что в условиях изоляции формируется застойный очаг возбуждения в коре больших полушарий, вызванный пребыванием человека в неблагоприятных условиях. Сеансы VR для ПП формируют новый очаг возбуждения (своего рода контр-доминанту), который вытесняет прежний очаг. Осуществляется переключение внимания человека со стрессогенной среды обитания на благоприятную и стимульно обогащенную виртуальную среду.

**Заключение.** ПП на основе технологий VR может послужить эффективным средством психологической коррекции для лиц, испытывающих воздействие длительной изоляции. К этой группе лиц следует отнести пациентов, вынужденно пребывающих в клинике, людей, оставшихся на карантине по эпидемиологическим обстоятельствам, работников отдалённых производств.

*Финансовая поддержка: При поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

**СЛУХОВАЯ ДЕПРИВАЦИЯ КАК ПРИЧИНА СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ**

Королева И. В.<sup>1\*</sup>, Огородникова Е. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: prof.inna.koroleva@mail.ru

**Введение.** Снижение слуха и, особенно, глухота, приводит к ограничению коммуникации и социальной изоляции человека, вызывая изменения в его психологическом состоянии (депрессия, тревожность, подозрительность и т. д.). Благодаря развитию технических средств реабилитации людей с нарушениями слуха, в настоящее время возможно восстановление слуховой функции даже в случае тотальной глухоты. Кохлеарные импланты (электродный протез слуха, КИ), заменяющие погибшие слуховые рецепторы улитки и обеспечивающие передачу акустической информации в слуховые центры мозга посредством электрической стимуляции слухового нерва, доступны глухим пациентам во многих странах мира, включая Россию. Однако, звуковые сигналы, передаваемые КИ, существенно изменены по сравнению с сигналами, воспринимаемыми людьми с нормальным слухом. Поэтому требуется период адаптации и формирования нового сенсорного опыта с КИ. Для повышения эффективности этого процесса и восстановления восприятия неречевых сигналов и распознавания речи, особенно в сложных условиях коммуникации,

используют слуховые тренировки.

**Методика.** 38 взрослых позднооглохших пациента (возраст 26-65 лет, длительность глухоты от 1 года до 29 лет, разная этиология глухоты) проходили курс тренировки с сурдопедагогом (живая речь). При этом 20 человек дополнительно занимались с помощью специального программного комплекса для развития базовых операций слухового анализа в разных акустических условиях, включая элементы виртуальной реальности. Курс проводили на первом этапе реабилитации (после первого подключения процессора КИ) и через 3-6 месяцев использования пациентами КИ. Для оценки изменений в качестве жизни пациентов использовали скрининговую форму анкеты «Опросник для взрослых с нарушениями слуха» (ННІАs).

**Результаты.** В выделенной группе пациентов (тренировки с обогащенной средой) наблюдались достоверно более высокие показатели слухового восприятия уже через 8-10 дней после подключения процессора КИ. Различия фиксировались как в динамике тренинга, так и в показателях использования слуховых навыков в ежедневных ситуациях и в оценках качества жизни и социальной активности пациентов.

**Заключение.** Эффективность восстановления слуховой функции и преодоления негативных последствий коммуникативной изоляции у позднооглохших пациентов с помощью кохлеарных имплантов существенно возрастает при создании в условиях реабилитации обогащенной и структурированной акустической среды.

## СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ: СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Лобов Г. И.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: LobovGI@infran.ru

Известно, что социальная изоляция (СИ) и одиночество играют важную независимую роль в развитии и исходах заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эпидемиологические исследования показали, что одиночество и СИ повышают риск смертности в большей степени, чем отсутствие физической активности или ожирение. Мета-анализ, проведенный на основе больших выборок в странах с высоким уровнем доходов, показал, что СИ и одиночество повышают риск развития ишемической болезни (ИБС) на 29 % и инсульта на 32 %. Одиночество и СИ также приводят к более частому обращению за медицинской помощью среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (на 36-57 %), такие пациенты имеют худшие результаты и более высокую смертность после сердечно-сосудистых событий. Исследования, проведенные в группах, насчитывающих сотни тысяч пациентов, позволили предложить несколько механизмов, связывающих СИ с плохими исходами ССЗ. Основными из них являются повышенная стрессорная реактивность, вегетативная дисрегуляция и усиленная воспалительная реакция. СИ, как показала пандемия COVID-19, является важной причиной развития хронического стресса в современном обществе. Одиночество и СИ приводят к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, усилению активности симпатической нервной системы, угнетению парасимпатической функции и провоспалительному иммунному ответу. У людей СИ чаще связана с артериальной гипертензией, тогда как в моделях на животных СИ проявляется в усиленных атеросклеротических изменениях сосудов. Молекулярные механизмы, вовлеченные в развитие ССЗ, вызванных СИ, не определены. Имеются данные о том, что, вероятно, окислительный стресс, является ключевым молекулярным механизмом, связывающим хронический психосоциальный стресс с ССЗ. СИ приводит к окислительному стрессу в сосудистой ткани, который может индуцировать разобщение эндотелиальной синтазы оксида азота посредством окисления тетрагидробиоптерина, что сопровождается дефицитом NO. Кроме того, хронический психосоциальный стресс, характерный для СИ, связан с повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, что приводит к увеличению числа циркулирующих провоспалительных моноцитов, а последние, проникая в стенки кровеносных сосудов вызывают местное воспаление и окислительный стресс, события, которые имеют решающее значение для развития ССЗ. Таким образом, в будущем подходы к профилактике ССЗ должны включать исследования особенностей поведения людей для выявления лиц, подверженных риску развития ССЗ вследствие СИ, и разработку медикаментозных и немедикаментозных способов, предотвращающих или ослабляющих негативные последствия СИ для здоровья пациентов.

*Исследование выполнено при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.*

## СОЦИАЛЬНЫЙ МОЗГ: РОЛЬ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Лопатина О. Л.\*, Горина Я. В.

*ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск*

\*e-mail: ol.lopatina@gmail.com

Регулирование эмоционального состояния и социального поведения в соответствующих физиологических и социальных условиях требует включение экосистемы «социального мозга». Гормон окситоцин как один из ключевых участников данной системы участвует в различных типах реализации социальных взаимодействий млекопитающих

обоих полов, включая как грызунов, так и человека.

Изучение роли конкретных внешних факторов при патологии головного мозга играет важное значение в определении молекулярных и клеточных механизмов действия средовых модуляторов. Однако большинство моделей патологий головного мозга воспроизводится на животных, содержащихся в «стандартных условиях». Опыт-индуцированная пластичность головного мозга и генетическая предрасположенность определяют формирование социального поведения.

В работе исследовали изменение когнитивных, социальных показателей, показателей тревожности и реакции на страх у мышей линии CD-1, помещенных в обогащенную среду или содержащихся индивидуально (изолировано) в сравнении с животными, находящимися в обычных условиях содержания. В динамике были оценены изменения поведенческих реакций, уровень окситоцина в плазме крови. Так же были забраны образцы тканей головного мозга (гипоталамус, гипофиз) для оценки уровня окситоцина, АДФ-рибозилциклазной активности и выявлению опыт-и среда-индуцированных изменений структурно-функциональной пластичности головного мозга.

### **ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ И ОБОГАЩЕННОЙ СРЕДЫ НА ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В НОРМЕ И ПОСЛЕ РАННЕГО ПРОВСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА**

Павлова И. В.\*, Брошевицкая Н. Д., Зайченко М. И., Григорьян Г. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: pavlovfml@mail.ru

**Введение.** Известно, что различные стрессирующие воздействия в раннем онтогенезе способны оказывать влияние на тревожно-депрессивное поведение и обучение взрослых крыс. Ранее было показано (Брошевицкая и соавт., 2020), что ранний провоспалительный стресс (РПС), создаваемый введением бактериального липополисахарида (ЛПС) на 3 и 5-й ПНД, вызывает увеличение тревожности и усиление депрессивно-подобного поведения у крыс в подростковом возрасте, у взрослых животных изменения в поведении исчезают. Возникал вопрос, проявятся ли негативные последствия РПС во взрослом возрасте при дополнительном стрессирующем или при благотворном воздействиях. В задачу работы входило изучение влияния содержания в социальной изоляции или обогащенной среде на тревожно-депрессивное поведение крыс обоих полов в норме и после РПС.

**Методика.** На 3-й и 5-й ПНД крысам вводили ЛПС в дозе 50 мкг/кг (группа ЛПС) или физиологический раствор (группа ФИЗ). С 30 по 150-й ПНД крыс содержали либо в стандартных условиях (СТАНД), либо в социальной изоляции (СИ), либо в обогащенной среде (ОС). Начиная с 90 ПНД, поведение крыс изучали в тестах «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), тестах на предпочтение сахарозы и вынужденного плавания. С помощью ИФА оценивали уровень кортикостерона и ИЛ-1бета в сыворотке крови.

**Результаты.** У крыс в СИ по сравнению с СТАНД условиями было меньше выходов в центр и больше время на периферии ОП, меньше время выходов в открытые рукава ПКЛ, при этом наибольшие отличия наблюдались у животных ЛПС групп. У самок ЛПС группы после СИ было ниже потребление сахарозы. У самцов после СИ по сравнению со СТАНД условиями реактивность по кортикостерону на тест вынужденного плавания была больше, а у самцов ЛПС группы был выше и базовый уровень ИЛ-1бета. У крыс-самцов в ОС по сравнению с контролем было меньше время на периферии ОП, больше время в открытых рукавах ПКЛ, наибольшие отличия наблюдались у животных ФИЗ групп. У всех самцов после ОС по сравнению с СТАНД условиями реактивность по кортикостерону была выше, а базовый уровень ИЛ-1 бета был ниже только у самцов ФИЗ группы.

**Заключение.** Содержание в СИ приводило к увеличению, а в обогащенной среде – к снижению уровня тревожности крыс, причем изменения в поведении зависели от пола животного. Самцы и самки ЛПС групп были наиболее подвержены влиянию СИ, а самцы ФИЗ группы – влиянию ОС. Пережитый в раннем онтогенезе провоспалительный стресс усиливал негативное влияние СИ и препятствовал благотворному влиянию ОС.

### **СПОСОБНОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ К РЕШЕНИЮ КОГНИТИВНЫХ ТЕСТОВ. ВЛИЯНИЕ «ОБОГАЩЕННЫХ УСЛОВИЙ» СОДЕРЖАНИЯ**

Перепелкина О. В.<sup>1</sup>, Ревущин А. В.<sup>2</sup>, Павлова Г. В.<sup>2</sup>, Полетаева И. И.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Биологический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: ingapoletaeva@mail.ru

**Введение.** Изменения поведения грызунов после пребывания в «обогащенных» (ОБ) условиях связывают с активацией сенсорных систем и с упражнением двигательных навыков. Известно, что изменчивость признаков поведения определяется и генотипом, и внешними воздействиями (то также и генотип-средовыми взаимодействиями), в число которых может входить и воздействие ОБ. В литературе описаны и «позитивные» эффекты ОБ на когнитивные способности животных, и различные по «знаку» отклонения в тревожности.

**Методы исследования.** Мыши линий, различавшихся по способности к решению элементарной логической за-



дачи (линия ЭКС–селекция на способность к экстраполяции, и контроль–неселектированная популяция, КоЭКС) 3 месяца содержались в условиях ОБ. Их поведение сравнивали с таковым мышей из стандартных условий (СТ). У мышей ОБ и СТ тестировали решение элементарных логических задач и поведение в тестах ПКЛ, темно-светлая камера и др. Часть животных подвергали эвтаназии, фиксировали мозг, и на срезах мозга мышей 4 групп подсчитывали число клеток (окрашенных на антитела к белку Ki 67) в пролиферативной зоне зубчатой фасции гиппокампа (ЗФГ).

**Результаты.** Мыши из групп ОБ решали тесты на когнитивные способности (на экстраполяцию и на «неисчезаемость») лучше, чем СТ, причем у мышей КоЭКС–ОБ решение было несколько успешнее. В тесте ПКЛ мыши ОБ обеих линий обнаружили более высокий уровень тревожности, чем СТ–время в светлых частях лабиринта и число выходов в них было ниже у ОБ, но общий уровень активности в ПКЛ был выше у ОБ, чем у СТ. Уровень нейрогенеза в ЗФГ также различался. У мышей ЭКС-ОБ число новых клеток было достоверно больше, чем у мышей остальных групп. Относительный вес мозга (вес мозга/вес тела) был выше, чем в контроле у мышей групп ОБ, в особенности у группы КоЭКС–ОБ.

**Заключение.** Данные говорят о противоположном «знаке» влияния ОБ на мышей с различиями в поведении. Улучшение решения когнитивных тестов и одновременное усиление тревожности показывает сложность эффектов. Эти данные показывают важность более подробного анализа эффектов–ОБ сильнее изменило поведение мышей КоЭКС, а уровень нейрогенеза в гиппокампе был выше у ЭКС-ОБ. Изменения мозга животных после ОБ требует разносторонней оценки.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма Московского государственного университета № 121032500080-8 и Программа Междисциплинарной Научной и Образовательной Школы Московского государственного университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».*

### ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ В УСЛОВИЯХ ИЗОЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ ДИСТАНЦИОННОГО БЕСКОНТАКТНОГО АНАЛИЗА ВЕРБАЛЬНЫХ И НЕВЕРБАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТ КОММУНИКАЦИИ

Швед Д. М. \*, Лебедева С. А., Суполкина Н. С., Савинкина А. О., Юсупова А. К., Гушин В. И.

*Государственный научный центр Российской Федерации–Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: d.shved84@gmail.com

**Введение.** Пребывание в условиях изоляции, ограничения сенсорного притока и воздействия стрессогенных факторов ведёт к развитию неблагоприятных психоэмоциональных состояний, появлению когнитивных и операторских ошибок, межличностной и межгрупповой напряжённости. Присутствие штатного психолога и вмешательство в деятельность обследуемых, работающих в особых условиях, при этом зачастую невозможны. По этим причинам дистанционный мониторинг психологического состояния космонавтов на основе анализа их коммуникации с Центром управления является штатным методом психологического обеспечения космических полётов.

**Методы исследования.** Исследования проводились в космическом полёте в рамках эксперимента «Контент» и в наземных модельных экспериментах с использованием «сухой» иммерсии и гермокамерной изоляции различной продолжительности (от 3-суточной «сухой» иммерсии до 240-суточной изоляции). Обследуемыми были прошедшие отбор здоровые люди обоего пола. Использовались методы исследования психологически релевантных вербальных (контент-анализ) и невербальных (акустический анализ, анализ мимики) компонент коммуникации вкупе с рядом тестовых методик. Основным материалом для исследования служили аудио- и видеозаписи рабочих переговоров и отчётов обследуемых.

**Результаты исследований.** Анализ динамики содержательных и акустических параметров речи, а также проявлений эмоциональных состояний в мимике позволил выявить ряд феноменов, связанных с развитием периодов адаптации и влиянием значимых событий, рабочей нагрузки и других факторов на психоэмоциональное состояние и коммуникацию обследуемых в экспериментальных условиях и в космических полётах. Были установлены взаимосвязи между когнитивными функциями, характеристиками функционального состояния и параметрами, регистрируемыми в ходе дистанционного анализа коммуникации, а также выявлены устойчивые паттерны показателей для прогнозирования психической работоспособности.

**Заключение.** Комплексный метод дистанционного бесконтактного мониторинга на основе анализа коммуникации позволяет выявлять индивидуальные стратегии адаптации обследуемых к неблагоприятным условиям, наблюдать и прогнозировать динамику их психоэмоционального состояния и психической работоспособности, проводить оценку эффективности взаимодействий. Перспективой использования данного метода является его реализация в формате автоматизированной экспертной системы, функционирующей как в качестве диагностического инструмента, так и в составе перспективных комплексов психологической поддержки.

*Финансовая поддержка: При поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология–медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

**ОБОГАЩЕННАЯ СРЕДА УСТРАНЯЕТ НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ И ПОВЫШАЕТ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К ДЕЙСТВИЮ БОЛЕВОГО СТИМУЛА У КРЫС**

Ярушкина Н. И.\* , Морозова О. Ю., Комкова О. П., Пунина П. В., Филаретова Л. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: yarushkinani@infran.ru

Социальная изоляция (СИ) является психосоциальным стрессором, который может вызывать нарушение когнитивных и вегетативных функций, приводить к депрессии и усилению хронической боли. В то же время «обогащенная» среда (ОС) может уменьшать тревожность и депрессию, улучшать обучение, память и нейропластичность мозга, что позволяет рассматривать ОС в качестве одного из подходов, уменьшающих негативные последствия социальной изоляции. Цель исследования состояла в изучении влияния СИ и ОС и последующей реверсии этих условий на чувствительность слизистой оболочки желудка (СОЖ) к ulcerогенному действию индометацина (ИМ, 35 мг/кг), работоспособность и соматическую болевую чувствительность у крыс. Крысы 30-дневного возраста были помещены на 30 дней в различные условия содержания: стандартные условия (СУ), СИ или ОС. После этого для половины крыс каждой группы производили реверсию условий содержания на 14 дней: крыс из СИ помещали в ОС, а крыс из ОС или СУ помещали в СИ. Для второй половины крыс исходные условия сохранялись. Через 14 дней у всех животных оценивали работоспособность (бег в тредбане, 35 мин, 9 м/мин), соматическую болевую чувствительность (hot plate test) и площадь ИМ-вызванных эрозий СОЖ. Поскольку ключевым элементом «обогащения» среды являлся «бег в колесе», отдельно было исследовано влияние добровольного бега в колесе (2 ч/день, 5 дней) на чувствительность СОЖ к ulcerогенному действию ИМ и соматическую болевую чувствительность. Согласно полученным результатам, СИ усугубляла ulcerогенное действие ИМ, а последующее содержание изолированных крыс в ОС устраняло его. Содержание крыс как в СИ, так и в ОС приводило к увеличению их работоспособности и уменьшению соматической болевой чувствительности по сравнению со СУ, при этом крысы из ОС имели наибольшую работоспособность и устойчивость к действию болевого стимула. Помещение крыс из СИ в ОС повышало их работоспособность и устойчивость к действию болевого раздражителя. Несмотря на то, что СИ, как и ОС, уменьшала соматическую болевую чувствительность, предъявление ulcerогенного стимула изолированным крысам приводило к усилению болевой чувствительности, однако не влияло на нее у крыс из ОС. Добровольный бег в колесе уменьшал ulcerогенное действие ИМ и соматическую болевую чувствительность. **Полученные данные свидетельствуют о том, ОС может устранять проulcerогенное действие СИ на СОЖ, повышать работоспособность и устойчивость крыс к действию болевого стимула.**

*Финансовая поддержка: грант НЦМУ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) Павловский центр «Интегративная физиология–медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

**Постерная секция: Негативные последствия социальной изоляции: подходы к профилактике и лечению**

**СПОСОБ МИНИМИЗАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ ВИТАЛЬНЫМ СТРЕССОМ**

Абсаямова М. Т.\* , Апраксина Н. К., Авалиани Т. В., Цикунов С. Г.

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: margarita-abs@yandex.ru

Существуют различные способы подготовки к переживанию витального стресса (ВС) для минимизации развития психоэмоциональных расстройств. Цель данного исследования – адаптация особи к последующему переживанию стресса, связанного с угрозой жизни. Для этого крыс предварительно помещали в камеру, где они впоследствии подвергались ВС.

Исследования проводили с 3-мес. самками крыс породы Wistar с учетом моторной преференции. Для адаптации к последующему ВС крыс помещали в террариум к сытому тигровому питону, где они находились в течение 30-40 минут. Для моделирования реального ВС крыс помещали в тот же террариум к голодному тигровому питону, где одна из особей становилась жертвой пищевых потребностей хищника. Крысы, пережившие гибель партнера, находились за прозрачной перегородкой в течение еще 20-30 минут. На 7 сутки после стресса поведение крыс оценивалось в тесте «Открытое поле» (ОП). В качестве контроля анализировали поведение крыс, которые и при первом, и при втором стрессирующем воздействии переживали гибель партнера.

Группу, подготовленную к стрессу (I), составили 13 крыс (6 левшей, 7 правшей). Группу, пережившую два стресса (II), составили 8 крыс (5 левшей, 3 правши). Как у левшей, так и у правшей группы I наблюдалось значительное уменьшение исследовательской деятельности («обнюхивание»). При этом у левшей повысился показатель пас-

сивного двигательного поведения («движение на месте»); у правой стороны понизилось количество актов «вертикальная стойка», характеризующих психоэмоциональное поведение. Остальные показатели поведения у подготовленных к стрессу крыс не отличались от поведения интактных животных. Для крыс из группы II характерно значительное изменение всех видов поведения: у левой снижена исследовательская активность (акты «стойка с упором», «норка», «обнюхивание»), а у правой снижено активное двигательное поведение («локомоция») и повышено пассивное двигательное поведение («сидит»). Кроме того, у всех крыс из группы II наблюдалось повышение груминга, характеризующее изменение психоэмоционального состояния.

У левой при переживании стресса без подготовки снижается исследовательская активность, а у правой – двигательная. В то же время, у подготовленных самок при переживании реального ВС поведение в тесте ОП частично соответствует показателям интактных животных: для левой характерна нормализация психоэмоциональной, а для правой – двигательной активности. Таким образом, при подготовке к переживанию ВС важно учитывать моторную преференцию исследуемой особи.

### НЕЙРОВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Байгузин П. А.<sup>1,\*</sup>, Кудряшов А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет),  
г. Челябинск

<sup>2</sup>Генеральный директор АНО «Научно-исследовательский центр психофизиологии коммуникации»,  
г. Екатеринбург

\*e-mail: baiguzhinpa@susu.ru

**Цель:** выявить особенности реагирования автономной нервной системы (АНС) лиц, находящихся в условиях изоляционной камеры.

**Организация и методы.** В обследовании приняли участие 30 добровольцев – девушек 19,8 ± 0,6 лет, практически здоровых. Из выборки обследованных исключались лица, имеющие клаустрофобию, заболевания ЦНС, перенесшие черепно-мозговые травмы.

Реактивность АНС определяли на основе анализа данных ЭКГ-обследования (ООО «НейроСофт»). Кардиоритмограммы (КРГ) обрабатывали с использованием алгоритмов временного и математического анализов с последующей интерпретацией показателей. Регистрацию КРГ проводили стационарно с временным отвлечением от учебных занятий. Сенсомоторная депривация реализована с помощью изоляционной камеры, отличающейся полным экранированием электромагнитного поля радиочастотного диапазона и шумового воздействия, оборудованной системами автономной вентиляции и освещения, эргономичным рабочим местом.

**Результаты.** Сравнение показателей, характеризующих функциональное состояние АНС проводили в двух сериях регистрации и анализа данных: «Фон – Начало изоляции» (эпоха 0-100 RR-циклов), «Начало – Конец изоляции» (эпоха 101-201 RR-циклов). Далее представлены только статистически значимые результаты ( $Z > -2,0$  при  $p < 0,04$ ). Первая серия: отмечается снижение активности симпатического отдела АНС, что проявляется в снижении АМо на 8,2%; индексов: ИВР и ПАПР – на 16,6%, ИН – на 23,1%; приросте SDNN – на 6,4% – до 50 мс, рNN50 – на 20,6%. Результаты второй серии регистрации: на пятой минуте изоляции отмечается умеренная тахикардия (снижение М на 4,1% до 0,75 с); что выражено в относительно дестабилизирующем воздействии симпатического отдела нервной системы, коррелирующим с подключением центральных структур управления ритма – подкорковых ритмов (прирост АМо на 10,5%). Соответственно ИВР увеличивается на 51,4% – до 221 у.е.; ПАПР – на 14,4%, ИН – на 42,6%; снижаются SDNN – на 18,0% – до 41 мс, RMSSD – на 5,7%, рNN50 – на 23,2%.

**Заключение.** Срочная реакция АНС на условия экспериментальной сенсомоторной депривации схожа по эффектам с таковыми у ориентировочной реакции. Первые две минуты пребывания в условиях экспериментальной изоляции запускают механизмы активности ретикулярной формации, что отражается в понятии «мобилизация» (функциональных резервов) и сопровождается кратковременным «угнетением» деятельности ЦНС и обусловлено вагусной активностью. На четвертой-пятой минуте кратковременной сенсомоторной депривации – развивается компенсаторный механизм, проявляющийся в симпатической активности АНС.

### ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ К АКАДЕМИЧЕСКОЙ СРЕДЕ

Постнова М. В.\*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград

\*e-mail: postnova@volsu.ru

В современной системе высшего образования отсутствует мониторинг состояния учащейся молодежи с учетом индивидуальных адаптационных возможностей человека.

Оценка эффективности мероприятий по повышению адаптации к академической среде и академическим нагрузкам

кам с позиций здоровьесберегающего сопровождения студентов была проведена за последние четыре учебных года.

Комплекс для выявления индивидуального набора типологий, реактивности и функционального состояния человека, мониторинг уровня здоровья и адаптации к образовательной среде в течение 4 семестров осуществлялся в совокупности у 344 человек. Референтную группу составили 162 студента, пилотную группу – 182 студента. В этой группе все мероприятия проводили с учетом набора индивидуальных типологий и прогноза адаптации. В работе со студентами был использован новый компьютерный комплекс УФПТ-1/30 «Психофизиолог». Итоговыми критериями адаптации к академической среде, стали показатели усвоения ООП, а также сохранения контингента в учебных группах.

При этом, для разработки более адекватного сопровождения, был исследован ряд психофизиологических характеристик студентов из референтной группы. Значимое влияние на эмоциональную компоненту адаптивного поведения оказывали акцентуации характера, являющиеся своеобразным продолжением типологических свойств человека. Проведенные сопоставления показали, что в подгруппы риска попадет большинство студентов референтной группы, имеющих те ли иные акцентуации.

Из акцентуаций темперамента в подгруппах риска, значительно чаще встречались индивиды, демонстрирующие признаки гипертимности (склонности к повышенному настроению), циклотимичности (перепадам настроения) и экзальтированности (в аффективной манере выражать свои эмоции). В совокупности они составили почти 40 % студентов подгрупп риска. Из акцентуаций свойств характера обращает на себя внимание присутствие большого процента лиц с признаками возбудимости.

Таким образом, был обоснован и разработан алгоритм обследования и **выбор стратегии и тактики адаптации студентов**, достаточный для индивидуального прогноза к воздействию средовых нагрузок в условиях массового обследования организованных контингентов.

### **ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ, ИНДУЦИРОВАННОГО УЛЬЦЕРОГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА, НА ПОВЕДЕНИЕ КРЫС В ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ**

Пунин Ю. М.\*, Комкова О. П., Ярушкина Н. И.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: puniny@infran.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты, включающие индометацин (ИМ), широко применяются в клинике, однако они оказывают побочное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Ранее нами показано, что через 4 ч после введения ИМ у крыс наблюдается образование эрозий в желудке, которые заживают в течение последующих 48 ч, но при этом возникают повреждения в тонком кишечнике (Filaretova et al., 2011). Поражение ЖКТ, вызванное ИМ, сопровождается изменением сердечно-сосудистых показателей, температуры тела, локомоции и болевой чувствительности (Filaretova et al., 2011; Yaruschkina, Filaretova, 2019). Цель исследования заключалась в изучении влияния патологического процесса в ЖКТ, индуцированного действием ИМ, на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Тестирование поведения осуществлялось через 4 и 48 ч после введения ИМ (35 мг/кг, подкожно) или его растворителя голодавшим в течение 24 ч крысам. Для оценки поведения крыс в ПКЛ использовали программно-аппаратный комплекс «Минотавр» с помощью, которого регистрировали время нахождения крысы в центре, в открытых и закрытых рукавах; время двигательной активности или неподвижности животного, а также расстояние, пройденное крысой за время нахождения в ПКЛ. После завершения тестирования крыс декапитировали, извлекали желудок и тонкий кишечник для оценки состояния слизистой оболочки, брали кровь для оценки содержания кортикостерона. Площадь повреждений слизистой оболочки оценивали с помощью программы ImageJ. Как и в предыдущих наших исследованиях, ИМ через 4 ч вызывал образование эрозий в желудке, средняя площадь которых уменьшалась через 48 ч, что свидетельствовало о процессе их заживления. Заживление ИМ-вызванных эрозий в желудке через 48 ч сопровождалось появлением повреждений в тонком кишечнике. Как контрольные животные, так и крысы, которым вводили ИМ, большее количество времени находились в закрытых рукавах ПКЛ. Образование эрозий в желудке через 4 ч после введения ИМ не влияло ни на время пребывания крыс в центре, открытых или закрытых рукавах, ни на время движения животных и пройденное ими расстояние. Однако через 48 ч после введения ИМ, когда наблюдались повреждения тонкого кишечника, время двигательной активности крыс и пройденное ими расстояние уменьшалось, при этом время «замирания» (неподвижности), наоборот, увеличивалось. Полученные данные свидетельствуют об изменении поведения крыс в условиях индуцированного ИМ поражения ЖКТ, проявляющемся в снижении их активности в ПКЛ.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема № 0134-2019-0001.*

**Симпозиум Физиология межклеточного взаимодействия**

**ФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ: ИНСТРУКТИВНАЯ РОЛЬ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО МАТРИКСА**

Андреева Е. Р.\* , Матвеева Д. К., Буравкова Л. Б.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: andreeva1564@gmail.com

Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой динамическую трехмерную сеть макромолекул, обеспечивая структурную поддержку клеток и тканей. Он также играет ключевую регуляторную роль, управляя функциями клеток по механизму обратной связи, позволяя системе в целом эффективно адаптироваться к внешним воздействиям. Структурные компоненты ВКМ (белки, гликопротеины, протеогликаны, гликозаминогликаны), комплекс ремоделирующих молекул (протеаз/антипротеаз), депонируемые/высвобождаемые биологически активные медиаторы образуют единую функциональную систему – матрисом, обеспечивающий физиологический гомеостаз в клеточном микроокружении. Специфические фенотипы ВКМ конфигурируют различные ткани в соответствии с требованиями к их функциям. При этом, ВКМ может постоянно адаптироваться под действием механических, биохимических, физических сигналов, что обеспечивает точную настройку ремоделирования матрикса.

ВКМ наиболее представлен в соединительных тканях, определяя их функциональность. В нашей лаборатории проводятся исследования, направленные на выяснение влияния тканевого уровня  $O_2$  – «физиологической» гипоксии на особенности продукции и регуляции ВКМ стромальными предшественниками – мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (МСК). Сравнительный анализ показал, что МСК, постоянно культивируемые в условиях «физиологической» гипоксии (5%  $O_2$ ) и при нормоксии (20%  $O_2$ ), продуцировали хорошо развитый ВКМ, практически не различающийся по содержанию коллагеновых и неколлагеновых компонентов. В результате полногеномного скрининга дифференциальной экспрессии матрисом-ассоциированных генов в МСК при 5 и 20%  $O_2$  обнаружен сдвиг профиля транскрипции ВКМ-ассоциированных молекул: снижение активности генов, ответственных за продукцию матрикса, и повышение активности генов ферментов, его деградирующих; снижение экспрессии генов интегринов, которые «закоривают» клетки к матриксу. Это дает основание предположить, что в случае повреждения МСК окажутся более «подготовленными» к реализации репаративных свойств, таких как миграция и пролиферация.

По данным СЭМ децеллюляризованные ВКМ (дцВКМ) сохраняли структурные особенности ВКМ культивируемых МСК, но отличались по индуктивному потенциалу. На 5%  $O_2$ -дцВКМ после рецеллюляризации была выше эффективность адгезии МСК. Обнаружено снижение спонтанного остеоконмитирования, что указывает на сохранение дцВКМ «гипоксических» компетенций.

Приведенные результаты демонстрируют роль факторов микроокружения, таких как «физиологическая» гипоксия, в формировании потенциала ВКМ, что важно для понимания физиологических механизмов регуляции клеточного микроокружения.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00062.*

**ВЛИЯНИЕ RHO-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ НА ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ ЛОКАЛИЗАЦИЮ  
YAP/TAZ В КЛЕТКАХ ЛЕГКИХ МЫШИ**

Говорова И. А.<sup>1\*</sup>, Сутягина О. И.<sup>1</sup>, Никиточкина С. Ю.<sup>1</sup>, Новикова Ю. А.<sup>1,2</sup>, Воротеяк Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *ФГБУН Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва*

<sup>2</sup> *ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, г. Москва*

\*e-mail: ischenko.i.a@gmail.com

Активация канонического Hippo сигналинга приводит к накоплению YAP/TAZ в цитоплазме, а следствием деактивации пути Hippo является ядерное аккумуляирование YAP/TAZ, запускающее, в том числе пролиферацию и дифференциацию клеток. При этом внутриклеточная локализация YAP/TAZ может регулироваться неканоническим способом при участии цитоскелета и внеклеточного матрикса, что требует активности Rho GTPase и может являться независимым от Hippo пути. В то же время, YAP может индуцировать напряжение цитоскелета, что приводит к растяжению клеток. Для исследования влияния Rho пути на внутриклеточную локализацию YAP/TAZ в работе использованы разные условия культивирования клеток легких мышей: на пластике (2D) и в составе органоидов (3D).

Клетки были выделены из легких мышей P7 линии C57Bl/6. Для культивирования в 3D живые клетки были ресуспендированы с GFR Matrigel (1:1). Культивирование органоидов в течение 14 сут – контрольная среда, в присутствии ингибитора YAP – вертепорфина (ВТП, 1 мкМ) – 10 сут. Для культивирования в 2D использована мезенхима, полученная путём магнитного сортирования (EpCam<sup>+</sup>CD31<sup>-</sup>CD45<sup>-</sup>).

ИЦХ и анализ в FijI выявили преобладание ядерной локализации YAP в клетках, культивируемых в присутствии ВТП в 2D. ПЦР анализ клеток показал выраженное снижение экспрессии YAP/TAZ при добавлении ВТП.

Однако ПЦР анализ органоидов не показал существенного снижения экспрессии YAP/TAZ при ингибировании YAP-сигналинга. Уровень экспрессии генов мишеней Ccn1, Ccn2 значительно уменьшается при добавлении ВТП как для 2D, так и для 3D. Экспрессия Acta2 при культивировании в составе органоидов уменьшается при добавлении ВТП, при 2D культивировании наоборот – возрастает. Ген Ahrgef17, являющийся эффектором YAP в Rho–ROCK–pMLC каскаде, экспрессируется в контроле как в 2D, так и в 3D, но при добавлении ВТП уровень его экспрессии значительно снижается в 2D. В органоидах ген Ahrgef17 экспрессируется практически на том же уровне, что и в контроле. При культивировании в 2D напряжение цитоскелета возрастает, за счет этого YAP локализован в ядрах, однако, при добавлении ВТП не происходит снижения напряженности цитоскелета. В органоидах ВТП ингибирует мишени Ccn1, Ccn2, что влияет на пролиферацию, но уровень YAP остается прежним. Динамика экспрессии генов позволяет предположить, что механизмы, контролирующие внутриклеточную локализацию YAP/TAZ, для 2D и 3D культивирования различны и для органоидов внутриклеточная локализация YAP/TAZ обусловлена сложным взаимодействием Rho и Hippo сигнальных путей.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-74-30015.*

### ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ ПРО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ И МАКРОФАГОВ ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ВЕЗИКУЛАМИ

Ключерев Т. О. <sup>1,\*</sup>, Сулейманов Ш. К. <sup>1,2</sup>, Юрканова М. Д. <sup>1</sup>, Теплова А. А. <sup>1</sup>, Власова И. И. <sup>1</sup>, Тимашев П. С. <sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Институт Регенеративной Медицины Сеченовского Университета, г. Москва

<sup>2</sup>Центр мирового уровня “Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение” Сеченовского Университета, г. Москва

<sup>3</sup>Научно-технологический парк биомедицины Сеченовского Университета, г. Москва

<sup>4</sup>Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: timofeyklyucherev@gmail.com

**Введение.** Возможность контролировать иммунный ответ во время заживления ран является важной задачей регенеративной медицины. Несколько исследований показали, что внеклеточные везикулы (ВВ), такие как матрикс-связанные везикулы (МСВ) и ВВ из секретама клеток способны модулировать воспаление, влияя на поляризацию макрофагов и на активацию нейтрофилов, которые играют ведущую роль в воспалительной стадии регенерации ран. Целью данного исследования была оценка иммуномодулирующего действия ВВ на поляризацию макрофагов М1 человека и радикал-продуцирующую активность нейтрофилов.

**Методы исследования.** Нейтрофилы и макрофаги выделяли из крови здоровых доноров на градиенте Histopaque. Везикулы были выделены методом ультрацентрифугирования – МСВ после протеолиза внеклеточного матрикса и ВВ из секретама фибробластов 3Т3. Полученные ВВ добавляли к макрофагам вместе с индукторами поляризации в фенотип М1 (IFN- $\gamma$ +LPS). Влияние ВВ на фенотип М1 макрофагов оценивалось с помощью ИФА. Продукция АФК у макрофагов и нейтрофилов оценивалась методом люминол-зависимой хемилюминесценции (ХЛ). ВВ были добавлены к цельной крови с последующей оценкой активации в течение часа Нейтрофилы, изолированные из крови, культивировались в течение суток с ВВ перед измерением ХЛ.

**Результаты.** ИФА показал, что МСВ и экзосомы снижали выработку воспалительного цитокина TNF- $\alpha$  в М1-макрофагах по сравнению с контрольными клетками, получавшими только IFN- $\gamma$ +LPS. Инкубация макрофагов с ВВ вызывала снижение продукции АФК макрофагами М1 по сравнению с контрольными клетками, что было подтверждено методом ХЛ. Культивация ВВ с цельной крови привело к усилению продукции АФК нейтрофилами, при этом эффект достигал максимума после часа инкубации. Однако при культивации нейтрофилов с ВВ в течение 24 часов, наблюдалось уменьшение продукции АФК.

**Заключение.** Наше исследование показало, что ВВ, полученные из фибробластов 3Т3, способны поляризовать макрофаги М1 в сторону фенотипа макрофагов, обладающего меньшей провоспалительной активностью, что сопровождалось уменьшением образования АФК и провоспалительных цитокинов. Влияние ВВ на активацию нейтрофилов имело двоякий эффект: при инкубации с кровью в течение часа мы наблюдали активацию нейтрофилов и усиление продукции АФК, при этом более длительное воздействие ВВ на изолированные нейтрофилы привело к ингибированию продукции АФК.

*Финансовая поддержка: исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения № 075-15-2021-596.*

### МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ МОЗГА

Колосова Н. Г.\*

Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: kolosova@bionet.nsc.ru

Предполагается, что предпосылки к ускоренному старению мозга – основному фактору риска болезни Альцгеймера (БА) – самой распространенной сенильной деменции – могут формироваться уже в ранний постнатальный

период, когда завершается развитие мозга. На преждевременно стареющих крысах OXYS, уникальной модели спорадической формы БА (>95% случаев), мы подтвердили справедливость этой гипотезы. Выявлены особенности созревания мозга крыс OXYS в ранний постнатальный период (в возрасте P0-P20, P – дни после рождения), способные быть предпосылками развития нейродегенеративных изменений в дальнейшем. Одна из них – недостаточная глиальная поддержка – ключевой регулятор формирования и функционирования нейронных сетей (Rudnitskaya et al., 2019-2022). Это подтвердило исследование транскриптомов (данных RNA-seq) префронтальной коры и гиппокампа крыс OXYS (контроль – крысы Вистар). В критический период созревания мозга (P3 и P10) у крыс OXYS выявлены изменения экспрессии >1000 генов, указывающие на недостаточность астроцитарной и микроглиальной поддержки, митохондриальных функций, задержку ангиогенеза. Впервые сопоставлены транскриптомы коры и гиппокампа с раннего постнатального до возраста прогрессии признаков БА (в P3, P10, P20, в 5 и 18 мес.), определены метаболические пути и процессы, изменения в которых предшествуют и сопутствуют их развитию у крыс OXYS. Важно, что самые значительные и сопоставимые различия в экспрессии генов и связанных с ними процессов наблюдаются в ранний постнатальный период и на стадии ярко выраженных нейродегенеративных изменений, когда они сопоставимы у крыс OXYS и пациентов с БА (Stefanova et al., 2015-2023). Таким образом, снижение эффективности формирования нейронных сетей и задержка созревания мозга, очевидно, способствует развитию БА-подобной патологии у крыс OXYS. Этому, можно полагать, могут способствовать также сокращение сроков беременности и снижение массы тела при рождении, выявленные у крыс OXYS. Наши результаты поднимают вопрос о том, что уменьшение продолжительности беременности и задержка развития мозга в младенчестве могут быть факторами высокого риска развития БА в будущем.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда №№ 19-15-00044.*

### **СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПОЧКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ**

Плотников Е. Ю.<sup>1\*</sup>, Буян М. И.<sup>2</sup>, Попков В. А.<sup>1</sup>, Зорова Л. Д.<sup>1</sup>, Певзнер И. Б.<sup>1</sup>, Силачев Д. Н.<sup>1</sup>, Зоров Д. Б.<sup>1</sup>, Андрианова Н. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ ФХБ им. А. Н. Белозерского МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru

Старение негативно влияет на многие функции организма, что, в итоге, приводит к необратимым последствиям для здоровья и снижению качества жизни пожилых людей. Почки, как и многие другие органы, с возрастом подвергаются физиологическим изменениям, ухудшающим их ключевые функции и приводящим к развитию различных патологических состояний. Возможной причиной снижения устойчивости почечной ткани к повреждению с возрастом может быть уменьшение количества резидентных прогениторных клеток, что снижает регенеративный потенциал органа. Хотя подобные изменения при старении были ранее показаны для некоторых органов, исследования, оценивающие изменение с возрастом количества резидентных прогениторных клеток почки, до сих пор не проводились.

Целью данной работы было изучить изменение количества и пролиферативной способности резидентных прогениторных клеток почки с возрастом. В качестве одного из возможных маркеров резидентных прогениторных клеток почки рассматривается белок промежуточных филаментов нестин. В связи с этим в данной работе были проведены эксперименты на молодых и старых трансгенных мышах, несущих репортерный ген GFP под промотором гена нестина, проанализировано изменение в процессе старения количества нестин-положительных клеток в почке *in vivo*, скорость их пролиферации *in vitro*, а также устойчивость к нефротоксическому действию цисплатина и моделированию ишемии.

Было показано, что у старых трансгенных мышей значительно снижено общее количество нестин-GFP положительных клеток в интактной почке. Несмотря на уменьшение количества этих клеток, у старых мышей прогениторные клетки все равно выявлялись в основном в предполагаемых нишах прогениторных клеток почки, а именно в S3 сегменте и почечном сосочке. Эксперименты *in vitro* на первичных культурах эпителия почечных канальцев (ЭПК) выявили, что с возрастом происходит снижение пролиферативной активности клеток ЭПК, и вместе с этим значительно медленнее происходит накопление нестин-положительных клеток. Также были проведены исследования влияния повреждающих воздействий на пролиферацию и жизнеспособность культур ЭПК. Так, жизнеспособность культур ЭПК от молодых мышей была значительно выше после инкубации с цисплатином. Аналогичным образом, клетки ЭПК от молодых мышей значительно быстрее восстанавливались после кислородно-глюкозной депривации, моделирующей ишемию почки.

Таким образом, можно сделать вывод, что с возрастом происходит резкое уменьшение количества нестин-положительных резидентных прогениторных клеток почки, что может объяснять возрастное снижение регенеративной способности почечной ткани и наблюдаемое падение устойчивости к повреждающим воздействиям.

*Работа поддержана Российским научным фондом, грант № 21-75-30009.*

**ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ КЛЕТОЧНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В ПОВРЕЖДЕНИИ ЭПИТЕЛИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ШТОРМА *IN VITRO***

Силачев Д. Н.<sup>1,2\*</sup>, Шевцова Ю. А.<sup>1</sup>, Горюнов К. В.<sup>1</sup>, Бабенко В. А.<sup>2</sup>, Певзнер И. Б.<sup>2</sup>, Вторушина В. В.<sup>1</sup>, Инвиева Е. В.<sup>1</sup>, Кречетова Л. В.<sup>1</sup>, Зорова Л. Д.<sup>2</sup>, Плотников Е. Ю.<sup>2</sup>, Зоров Д. Б.<sup>2</sup>, Сухих Г. Т.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО НИИ физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: silachevdn@belozersky.msu.ru

Воспалительное повреждение легких является основной причиной проблем со здоровьем во многих странах и является частной причиной смертности в отделениях интенсивной терапии. Во время текущей пандемии COVID-19 у большинства пациентов наблюдалась серьезная пневмония, вызванная системным воспалением – острым респираторным дистресс-синдром (ОРДС). Патогенные инфекции вызывают цитокиновый шторм путем гиперактивации иммунных клеток, которые, в свою очередь, выделяют избыточное количество цитокинов, вызывающих ОРДС. Изучение физиологии клеточного микроокружения при моделировании цитокинового шторма *in vitro* имеет решающее значение для точного воссоздания сложной патофизиологии заболевания. Целью работы являлось разработать *in vitro* модель повреждения легочной ткани при ОРДС, наблюдаемом у больных COVID-19, для изучения патологических процессов и новых терапевтических подходов к лечению последствий цитокинового шторма.

Была разработана *in vitro* тест-система для моделирования повреждения легочного эпителия в результате развития гипервоспалительной реакции, основанная на совместном культивировании клеток легочного эпителия A549 и мононуклеарных клеток периферической крови человека (МКПК), активированных липополисахаридом (ЛПС). В данной модели после 24 часов сокультивирования резко снижалась скорость пролиферации клеток A549, что связано с развитием окислительного стресса и индукцией паноптотической смерти. В кондиционированной среде значительно повышалась концентрация цитокинов и хемокинов, включая TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\alpha$ , что соответствовало профилю цитокинов у пациентов с тяжелой манифестацией COVID-19. Наряду с этим был проведен анализ противовоспалительных эффектов дексаметазона, ЛПС из *Rhodobacter sphaeroides* (ЛПС-RS), полимиксина В, а также мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и внеклеточных везикул МСК (ВВ). Дексаметазон и полимиксин В восстанавливали пролиферативную активность клеток A549 и снижали концентрацию провоспалительных цитокинов. МСК демонстрировали двойственный эффект, стимулируя выработку как провоспалительных цитокинов, так и факторов роста, которые регенерируют легочную ткань. ЛПС-RS и ВВ не проявляли выраженных эффектов.

Таким образом, разработанная тест-система может быть использована как для изучения молекулярных и клеточных патологических процессов, так и для оценки эффективности различных терапевтических подходов для коррекции гипервоспалительного ответа у пациентов с ОРДС.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 20-04-60270/20.*

**РЕЦЕПТОР-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ МИКРООКРУЖЕНИИ**

Суздальцева Ю. Г.\*

*Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, г. Москва*

\*e-mail: yu\_suzdaltseva@mail.ru

В очаге воспаления мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) обладают способностью динамично менять свой экспрессионный и секреторный профиль в ответ на стимулы, поступающие от микроокружения, и модулировать процессы восстановления поврежденной ткани. Изучение молекулярных механизмов регуляции функциональной активности МСК в провоспалительном микроокружении позволит разработать новые принципы клеточной и лекарственной терапии при заболеваниях, связанных с нарушениями регенеративных процессов.

Для исследования функциональной активности МСК в провоспалительном микроокружении *in vitro* использовали систему смешанных культур, в которых МСК сокультивировали с мононуклеарными клетками периферической крови, активированными фитогемагглютинином (актМПК). Под действием сигналов, поступающих от актМПК в этих условиях, в МСК происходило изменение морфофункциональных свойств, которое выражалось в индукции экспрессии гена IDO, синтеза молекулы HLA-DR и костимуляторных молекул CD80/CD86, характерных для дендритных клеток, значительным повышением уровня экспонирования на мембране молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, а также в приобретении способности угнетать пролиферацию актМПК. Исследование цитокинового профиля с помощью мультиплексных технологий выявило увеличение концентраций IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , G-CSF в супернатантах сокультур по сравнению с отдельными культурами клеток. Анализ полученных данных показал, что рецепторное взаимодействие молекул HLA-DR и костимуляторных молекул CD80/CD86 на МСК с их



контррецепторами на CD4+T-лимфоцитах играет основную роль в индукции синтеза и функциональной активности IDO в МСК. А связывание молекул ICAM-1 на МСК с интегрином LFA-1 на поверхности Т-лимфоцитов приводит к увеличению секреции IFN- $\gamma$  клетками и играет опосредованную роль в индукции синтеза IDO в МСК через воздействие IFN- $\gamma$ . Воздействие растворимого IFN- $\gamma$  и прямые межклеточные взаимодействия МСК и Т-лимфоцитов образуют регуляторную петлю с положительной обратной связью, способствующую затуханию острой воспалительной реакции.

Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на подходы к поиску и идентификации потенциальных факторов прекондиционирования МСК для получения функционально специфицированных биомедицинских клеточных препаратов (БМКП) для более эффективного лечения воспалительных заболеваний.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00026.*

### **СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПОВ ВЫБОРА НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК**

Тюрин-Кузьмин П. А. \*, Чечехин В. И., Кулебякин К. Ю., Калинина Н. И., Попов В. С., Ткачук В. А.

*Кафедра биохимии и регенеративной биомедицины Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: tyurinkuzmin.p@gmail.com

**Введение.** Метаболические болезни, связанные с нарушениями функционирования жировой ткани, приобрели характер пандемии. Такие болезни как сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания являются одними из ведущих причин инвалидизации и потери трудоспособности людей. Ключевой причиной развития ожирения является нарушение процессов обновления жировой ткани, в основе которого лежит особый подтип стволовых клеток взрослого организма, мультипотентные стромальные клетки (МСК). МСК обеспечивают постоянное обновление жировой ткани, превращаясь в различные типы клеток жировой ткани, такие как белые адипоциты, бежевые адипоциты, регуляторные клетки. МСК проявляют функциональную гетерогенность, которая проявляется в различной чувствительности отдельных клеток к гормонам-регуляторам функционирования жировой ткани.

**Методы.** В данной работе мы использовали методы анализа внутриклеточных сигнальных каскадов на уровне одиночных клеток для регистрации функциональной гетерогенности МСК и стандартные протоколы дифференцировки клеток. Кальциевую сигнализацию мы регистрировали при помощи кальциевого красителя Fluo8.

**Результаты.** Мы обнаружили, что большинство клеток в популяции МСК несут на своей поверхности рецепторы ко множеству гормонов. Несмотря на это, на конкретный индивидуальный гормон способна отвечать лишь небольшая доля клеток в популяции. При этом, группы клеток, воспринимающие определенный гормон, характеризуются определенной функцией, которую они выполняют в рамках функционирования целостной ткани. Мы показали функциональные субпопуляции МСК, в рамках которых клетки отвечают на действие гормона единообразно и обладают сходным дифференцировочным потенциалом. Мы показали уникальную способность серотонина и норадреналина к перmissive действию на альфа1A-адренорецепторы в МСК. Стимуляция HTR6 рецепторов и бета3-адренорецепторов, соответственно, через 6-9 часов повышает экспрессию альфа1A-адренорецепторов в МСК. Этот феномен связан с выбором направления дифференцировки МСК между контракильным фенотипом и теплопродукующими бежевыми адипоцитами.

**Заключение.** Таким образом, МСК проявляют функциональную гетерогенность, которая связана с дифференцировочным потенциалом отдельных клеток популяции МСК.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00311.*

### **ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫЙ ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС УСИЛИВАЕТ СПОСОБНОСТЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ/СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК К ЗАЖИВЛЕНИЮ РАН**

Ушаков Р. Е.<sup>1</sup>, Ратушный А. Ю.<sup>2</sup>, Буравкова Л. Б.<sup>3</sup>, Бурова Е. Б.<sup>4\*</sup>

<sup>1,4</sup> *Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2,3</sup> *Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: lenbur87@mail.ru

Мезенхимные стромальные/стволовые клетки (МСК) считаются перспективным терапевтическим средством для применения в медицине, поскольку секретируют множество паракринных факторов, стимулирующих репаративные процессы. В настоящее время разрабатываются методы пре-кондиционирования МСК (культивирование в гипоксических условиях, обработка цитокинами или фармакологическими агентами и др.), направленные на повышение секреторной активности МСК.

Известно, что децеллюляризованный внеклеточный матрикс (дВКМ) – многокомпонентная, сложно устроенная сеть белков, оказывающих всестороннее влияние на клеточные функции, – имитирует естественное клеточное ми-

кроокружение и обеспечивает клеткам более физиологичный субстрат по сравнению с культуральным пластиком. Однако вопрос о влиянии дВКМ на секреторную активность МСК остаётся практически неизученным.

Результаты тестирования децеллюляризованного внеклеточного матрикса, депонированного МСК Вартонова студня пуповины человека, показали наличие основных белков ВКМ и выявили отсутствие клеточных компонентов; доказательством биологической активности полученного матрикса послужила существенная стимуляция пролиферации и миграции посеянных на него клеток, согласно данным проточной цитометрии и цейтраферной съёмки. Для проверки гипотезы о модулирующем эффекте дВКМ на секреторный профиль МСК, культивировали МСК различного происхождения (эндометрий, пульпа зуба, Вартонов студень пуповины человека и костный мозг) на полученном дВКМ. Изменение экспрессии компонентов секрета контролировали с помощью RT-qPCR и коллагеновой зимографии; применяя мультиплексный цитокиновый анализ, проверяли изменение секреторного профиля МСК. Собирали кондиционированную среду (СМ) и использовали её в тесте заживления раны в культуре фибробластов 3Т3 и кератиноцитов HaCaT, а также для лечения полнослойных кожных ран у мышей.

В МСК, культивируемых на дВКМ, была обнаружена сильная апрегуляция MMP1, IL-8, GRO- $\alpha$ , CXCL5 и CXCL6. Коллагеновая зимография подтвердила повышенную регуляцию активной формы MMP1 в СМ. Согласно результатам мультиплексного цитокинового анализа, в СМ также было сильно повышено содержание ряда компонентов секрета МСК (MCP-1, IL-6, IL-8, HGF, G-CSF, MIF и др.). СМ от МСК, культивируемых на дВКМ, значительно улучшала заживление ран *in vitro* фибробластов 3Т3 и кератиноцитов HaCaT, а также стимулировала заживление кожных ран у мышей по сравнению с СМ от МСК, культивируемых на пластике.

Полученные результаты позволяют предположить, что культивирование МСК на дВКМ приводит к обогащению кондиционированной среды некоторыми биологически активными компонентами. Отметим, что улучшение заживления ран коррелировало со степенью активации хемокинов в ответ на дВКМ среди различных МСК. Апрегулируемые паракринные факторы, обнаруженные в ходе исследования, известны своей мощной про-воспалительной, хемотаксической, ангиогенной и ремоделирующей тканью активностью. Таким образом, культивирование МСК на дВКМ можно рассматривать как новый подход к пре-кондиционированию.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-74-10126 и внутреннего гранта Института цитологии 2023 г.*

### **ВЛИЯНИЕ КЛАССИЧЕСКОГО РАЗОБЩИТЕЛЯ FCCP НА АНТИГЕН-ЗАВИСИМУЮ АКТИВАЦИЮ КЛЕТОК ЛИНИИ RBL-2H3**

Челомбитко М. А.<sup>1</sup>, Павлюченкова А. Н.<sup>1,2</sup>, Смирнов М. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической биологии  
им. А. Н. Белозерского МГУ, г. Москва

<sup>2</sup>Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: chelombitko@mail.bio.msu.ru

Тучные клетки (ТК) представляют собой важную популяцию клеток соединительной ткани, которая поддерживает ее гомеостаз. Широко известна роль ТК в развитии аллергических и воспалительных заболеваний. Одним из наиболее изученных типов активации ТК является антиген-зависимая активация, осуществляемая Fc $\epsilon$ RI-зависимым сигналингом. Известно, что применение классических разобщителей окислительного фосфорилирования и дыхания снижает уровень дегрануляции ТК. Однако их влияние на продукцию цитокинов ТК не изучено. В данной работе было исследовано воздействие классического разобщителя карбонилцианид-4-(трифторметокси)фенилгидразона (FCCP) на продукцию цитокинов ТК.

Исследование проводили на клетках базофильной лейкемии крыс RBL-2H3, являющихся общепринятой моделью ТК. Антиген-зависимую активацию клеток осуществляли путем их инкубации с мышинными моноклональными антителами изотипа IgE против динитрофенола с последующим добавлением антигена. Обработку клеток FCCP проводили в течение 2 часов перед стимуляцией антигеном. Уровень продукции цитокинов IL-4 и TNF $\alpha$  оценивали с помощью методов ПЦР в реальном времени и иммуноферментного анализа, уровень активации ключевых компонентов антиген-зависимого сигналинга исследовали методом вестерн-блот.

В ходе исследования было продемонстрировано, что обработка клеток RBL-2H3 разобщителем FCCP в концентрации 10 мкМ приводит к уменьшению не только уровня антиген-зависимой дегрануляции, но и продукции цитокинов TNF $\alpha$  и IL-4. Также было показано, что FCCP препятствует фосфорилированию адаптерной молекулы LAT и киназы Erk1/2, что может лежать в основе ингибирующего влияния разобщителя на антиген-зависимую активацию клеток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания митохондрий с помощью разобщителей может использоваться для ингибирования не только антиген-зависимой дегрануляции ТК, но и продукции ими цитокинов, что может потенциально использоваться для лечения аллергических и воспалительных заболеваний.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-74-00081.*

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ КЛОНОВ СТРОМАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ИЗ КОСТНОГО МОЗГА ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ**

Шипунова И. Н.<sup>1,\*</sup>, Савватеева Т. Ф.<sup>2</sup>, Дорофеева А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Московская школа на Юго-Западе № 1543, г. Москва

\*e-mail: iranifontova@yandex.ru

Нормальное функционирование стволовых кроветворных клеток (СКК) в костном мозге (КМ) обеспечивается кроветворным микроокружением, состоящим из стромальных клеток, внеклеточного матрикса и растворимых факторов. Функционально *in vitro* выделяют следующие стромальные предшественники: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки и их потомки, колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕф). Оба типа способны дифференцироваться в костном, жировом и хрящевом направлениях и обладают достаточно высокой способностью к пролиферации.

Цель работы – функциональный анализ индивидуальных клонов КОЕф. Оценивали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) некоторых генов в клонах с различным дифференцировочным потенциалом.

Было получено и проанализировано 292 индивидуальных клон КОЕф из образцов КМ 19 доноров, подписавших информированное согласие. Клетки каждого клон рассаживали на 3 ячейки: контроль, костная и жировая дифференцировки. Способность к дифференцировкам определяли по изменению ОУЭ генов *FABP4* (жировая) и *ALPL* (костная дифференцировка) в клетках, подвергшихся индукции. Также в контрольных клетках клонов оценивали ОУЭ генов *NES*, *IL10*, *ANGP1*, *KITLG*, *VCAM1*, *TGFBI*, *FGFR1*, *IL1b*. Значимость различий определяли t-критерием Стьюдента или U-критерием Манна-Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Оказалось, что 19% клонов бипотентны, 27% – способны только к костной, 15% – только к жировой дифференцировке. Треть (35%) ответили на индукцию повышением экспрессии генов *PPARG* и/или *PTHRI*, но не *FABP4* и *ALPL*, а 4% вовсе не отреагировали на индукторы дифференцировок. Все проанализированные клоны активно пролиферировали. Показано, что ОУЭ генов *KITLG* и *FGFR1* повышен во всех клонах, способных к дифференцировкам, генов *IL10* и *VCAM1* – в клонах, способных дифференцироваться только в жировом направлении, что указывает на раннюю активацию регуляции васкуляризации жировой ткани. Достоверных отличий в ОУЭ генов *ANGP1* и *TGFBI* между субпопуляциями отмечено не было. ОУЭ генов *NES* и *IL1b* был наивысшим в клонах, которые отвечали на индукцию дифференцировки, но не повышением ОУЭ генов *FABP4* и *ALPL*. Возможно, это популяция более ранних стромальных предшественников, которые представляют физиологический резерв.

Все клоны, способные к жировой и/или костной дифференцировкам, экспрессируют гены *KITLG*, *FGFR1*, *ANGP1* и *TGFBI*, необходимые для поддержания СКК в состоянии покоя.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00018.*

---

**Симпозиум Тканевые барьеры и механизмы регуляции клеточного метаболизма**

**КЛЕТОЧНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ОЦЕНКЕ ДЕЙСТВИЯ НИЛИ НА ФОНЕ СТРЕССА**

Дерюгина А. В.\*, Иващенко М. Н., Таламанова М. Н.

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет*

*им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\* e-mail: derugina69@yandex.ru

Фотобиомодулирующее влияние низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на сегодняшний день базируется на большом клиническом материале, не всегда подкрепленном четко разработанным механизмом действия. При этом электромагнитная природа НИЛИ предполагает возможность его взаимодействия с множеством регуляторных механизмов в живых системах, роль которых изучена недостаточно. Для оценки действия НИЛИ в работе проведена интегральная оценка клеток крови методом интерференционной лазерной, электронно-сканирующей и световой микроскопий, позволяющих анализировать структуры клеток и их функциональную активность. Исследование проведено на высокопродуктивных коровах чёрно-пёстрой породы при действии НИЛИ (длина волны 830 нм) на фоне технологического стресса, который вызывает снижение адаптационных резервов организма, продуктивности и повышает восприимчивость животных к патогенам. Объектом исследования были нейтрофилы и эритроциты как в экспериментах *in vivo* (действие НИЛИ на фоне стресса), так и *in vitro* (воздействие НИЛИ на фоне адреналина и кортизола – основных стресс-реализующих гормонов и факторов, влияющих на белок-липидные структуры мембраны и клеточную сигнализацию: глутаровый альдегид, блокаторы  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов). Проведение интерференционной микроскопии нейтрофилов и эритроцитов показало изменение фазовых портретов и морфологических характеристик с появлением дегенеративно-изменённых клеток при действии технологического стресса с постепенным восстановлением структуры эритроцитов и перераспределением в пуле нейтрофилов с пре-

обладанием функционально-активных клеток при действии НИЛИ на животных в динамике исследования. Проведение электронной сканирующей микроскопии позволило выявить появление после технологического стресса НЕ-Тозов и нейтрофилов с опустошенными гранулами и вакуолизацией цитоплазмы. Использование НИЛИ приводило к уменьшению НЕТозов. Результаты свидетельствуют о снижении клеточного звена неспецифической резистентности, ухудшении кислородтранспортной функции эритроцитов при технологическом стрессе и перестройке данных процессов при действии НИЛИ. Показано, что фотобиомодулирующее действие НИЛИ зависело от начального состояния биосистемы. Механизм действия НИЛИ на уровне клеток реализуется через различные регуляторные системы клеток, на уровне организма через отрицательную обратную связь, определяющую повышение устойчивости организма к факторам технологического стресса.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-26-00311.*

### **СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ БЫКОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА**

Ивашенко М. Н.<sup>1,2\*</sup>, Дерюгина А. В.<sup>2</sup>, Игнатъев П. С.<sup>2</sup>, Белов А. А.<sup>1,2</sup>, Ерзутов А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Нижегородский агротехнологический университет, г. Нижний Новгород*

<sup>2</sup> *ННГУ имени Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\*e-mail: kafedra2577@mail.ru

В условиях широкого применения методик искусственного осеменения животных, поиск способов повышения устойчивости сперматозоидов к повреждающему действию низких температур становятся всё более значимым.

Молекулярный водород обладает мембраностабилизирующими, адаптогенными свойствами, является эффективным антиоксидантом, избирательно нейтрализующим высоко активный гидроксильный радикал. Химические и биологические характеристики молекулярного водорода позволили нам предположить его благоприятное влияние на качественные параметры спермы быков при замораживании/оттаивании.

Целью исследования явилось изучение влияния молекулярного водорода на функциональное состояние криоконсервированных сперматозоидов крупного рогатого скота.

Работу проводили на сперме, получаемой от быков голштинской породы. Исследовали образцы спермы, разбавленные растворителем «BioXcell». Для криоконсервации опытных образцов использовали «BioXcell», разведенный на водородной воде. Для образцов спермы от этих же быков, выбранных в качестве контрольных, разбавитель готовили на обычной дистиллированной воде. После этого все образцы были законсервированы в жидком азоте.

Добавление молекулярного водорода в состав разбавителя для криоконсервации значительно улучшает подвижность сперматозоидов после оттаивания, жизнеспособность и целостность их мембран, снижает количество аномалий в морфологии сперматозоидов. Молекулярный водород изменяет интенсивность свободнорадикальных процессов, уменьшая уровень продуктов перекисного окисления липидов. Также наблюдалось увеличение антиоксидантных ресурсов путем увеличения активности каталазы.

Полученные данные свидетельствуют, о подавлении окислительного стресса и повышении фертильности спермы быков при использовании молекулярного водорода.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-26-00205.*

### **ИЗМЕНЕНИЯ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ В ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБЛУЧЕНИЯ**

Каретникова Е. С.\*

*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: e.karetnikova@spbu.ru

Рентгеновское облучение индуцирует профибротические процессы в легких. Основными структурными и функциональными компонентами легочной ткани являются альвеолярный, эндобронхиальный и эндотелиальный эпителии. Плотные и адгезионные контакты, как компоненты межклеточных соединений эпителиальных тканей, обеспечивают избирательную проницаемость и механическое соединение клеточных монослоев. Рентгеновское облучение индуцирует процессы эпителиально-мезенхимального перехода, проявляющиеся в снижении уровня основного белка адгезионных контактов Е-кадгерина (Almeida et al. 2013). На сегодняшний день данные о влиянии облучения на уровни белков плотных контактов эпителиев легких крайне ограничены. Целью исследования была оценка изменений уровней белков межклеточных контактов в легких в ранние сроки после рентгеновского облучения. Крысы Вистар были разделены на опытную и контрольную группы и облучены в дозах 10 и 0 Гр (ложное облученные), соответственно. Забор образцов легких для выполнения Вестерн блота и иммунофлюоресцентного окрашивания был выполнен через 72 часа после повреждающего воздействия.

Уровень Е-кадгерина был выше в легких крыс опытной группы, что свидетельствовало об отсутствии процессов эпителиально-мезенхимального перехода через трое суток после облучения. Сопоставление уровней белков

плотных контактов показало, что уровни клаудина-4 и окклюдина были выше, а уровень клаудина-8 – ниже в опытной группе по сравнению с контролем. Уровни клаудинов –1, –3, –5 и –18 не отличились между контрольной и исследуемыми группами. По результатам иммунофлюоресцентного окрашивания E-кадгерин, окклюдин, клаудин –1, –4 и –18 были выявлены преимущественно в межальвеолоцитарных контактах; клаудин-3 – в эндобронхиальном эпителии; клаудин-8 – в эндотелии кровеносных сосудов.

Таким образом, в ранние сроки после рентгеновского облучения в легких крыс наблюдается увеличение синтеза E-кадгерина и специфичное изменение уровней части белков плотных контактов в альвеолярном и эндотелиальном эпителиях. Полученные данные показывают перспективность проведения дальнейших исследований для выявления механизмов, приводящих к изменениям уровней белков межклеточных контактов и для определения внутриклеточных процессов, индуцируемых изменением мозаики белков плотных контактов и, вероятно, вносящих вклад в запуск последующих профибротических изменений.

*Финансовая поддержка: грант Российского Научного Фонда № 23-25-00556.*

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ Na/K-АТФАЗЫ И ЕЕ АНСАМБЛЕЙ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

Лопатина Е. В.<sup>1,2\*</sup>, Гавриченко А. В.<sup>1</sup>, Соколова М. Г.<sup>4</sup>, Пасатецкая Н. А.<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург*

<sup>4</sup>*НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: evlopatina@yandex.ru

Функционируя как трансдуктор сигналов, Na/K-АТФаза активирует сопряженные с ней мембранные белки и организованные ансамбли. Результатом такой активности фермента является направленная регуляция процесса тканевого моделирования. Доказана колокализация Na/K-АТФазы и адренорецепторов, Na/K-АТФазы и холинорецепторов на поверхности клеточной мембраны и участие этих белков в регуляции ее насосной функции. Определение физиологической роли модуляции трансдукторной функции Na/K-АТФазы в норме и патологии открывает новый этап в исследовании механизмов тканевой пластичности.

Цель работы: Изучить возможность рецептор-опосредованной модуляции трансдукторной функции Na/K-АТФазы катехоламинами и ацетилхолином.

Исследования проводили на эксплантатах ткани сердца, кости и скелетной мышцы 12 дневных куриных эмбрионов в условиях органотипической культуры ткани (n=8000). Разработана модель миопатического (мышечного) компонента ХВДП *in vitro*. Экспериментальные эксплантаты культивировали в среде с добавлением адреналина и норадреналина, селективных и неселективных блокаторов адренорецепторов, оубаина, ацетилхолина, d-тубокурарина. В части исследований эксплантаты культивировали в присутствии плазмы крови пациентов с ХВДП. Характер расположения адренорецепторов и Na/K-АТФазы оценивали с помощью микроскопа LSM 710. Анализ полученных данных проводили с использованием морфометрического метода и программы STATISTICA 10.0.

В условиях органотипического культивирования ткани сердца показано, что трофотропный эффект катехоламинов реализуется при участии  $\beta_1$ -адренорецепторов. Норадреналин, в отличие от адреналина, обнаружил остеостимулирующий эффект. Трофотропное действие норадреналина связано с активацией  $\alpha$ -адренорецепторов. Остеоингибирующий эффект катехоламинов основан на взаимодействии с  $\beta_2$ -адренорецепторами. Таким образом, катехоламины тканеспецифично рецептор-опосредованно модулируют трансдукторную функцию Na/K-АТФазы при участии как  $\beta_1$ -, так и  $\alpha$ -адренорецепторов. В условиях органотипического культивирования ткани скелетной мышцы ацетилхолин в концентрации, сопоставимой с некантовой, полностью, а оубаин ( $10^{-8}$  М) частично нивелируют миотоксический эффект плазмы крови больных ХВДП в разведении 1:70 об. Миопротекторный эффект некантового ацетилхолина в норме и на модели миопатического компонента ХВДП *in vitro* реализуется прямо за счет активации сигнальной функции Na/K-АТФазы и рецептор-опосредованно за счет модуляции внутриклеточного сигнала в ансамбле НХР – Na/K-АТФаза.

### **ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВКЛАДА БЕЛКОВ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ В ТКАНЕВЫЕ БАРЬЕРЫ**

Марков А. Г.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: a.markov@spbu.ru

Основным достижением последних лет в изучении молекулярных механизмов осуществления эпителиальными тканями барьерных функций в различных органах и гематоэнцефалическом барьере является определение роли

белков плотных контактов в этом процессе. Они включены в межклеточное взаимодействие клеток, обеспечивая целостность структур и регулируя межклеточный транспорт. Несмотря на очевидные успехи в этой области, существуют методологические и методические проблемы, которые сдерживают понимание роли молекулярных механизмов в осуществлении этих функций. Методологическая проблема связана с тем, что до сих пор не дан ответ на вопрос о том, являются ли изменения в плотных контактах триггерным механизмом для запуска клеточных процессов или они должны рассматриваться как результат активации в клетке других сигнальных путей? Методические проблемы включают в себя нестандартизированные подходы при проведении экспериментов, которые не дают возможность сопоставить результаты различных исследований. Необходимым условием исследования барьерных функций является определение трансэпителиального сопротивления ткани и её межклеточной проницаемости, установление мозаики и уровня белков плотных контактов, выяснение их локализации в ткани. К экспериментальным условиям, необходимым для дальнейшего продвижения в понимании барьерных свойств тканей, можно отнести следующие положения: 1) исследовать в опытах весь спектр белков плотных контактов, установленных для этой популяции клеток или ткани, так как наличие некоторых из них, даже без изменения их уровня в плотных контактах, вносит существенные коррективы в функции кластера белков этих межклеточных структур; 2) учитывать разницу в свойствах молекулярных детерминант плотных контактов в модельных опытах на клеточных линиях и тех же белков в клеточной популяции на тканевом уровне; 3) интегрировать данные о разнонаправленном изменении различных по своему вкладу в барьерные свойства эпителия белков плотных контактов; 4) установить причину несовпадения между функциональными характеристиками тканевого барьера и изменениями в уровне белков плотных контактов, которые по присущим им свойствам должны обеспечивать этот процесс, что выражается, например, в снижении барьерных свойств эпителия и одновременным увеличением белков плотных контактов, повышающих непроницаемость эпителия. Актуальной задачей барьерологии является изучение роли плотных контактов в повышении эффективности функций тканей и органов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00556.*

## **МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ЛИПИДНЫХ ГРАНУЛ**

Парнова Р.Г.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: rimma\_parnova@mail.ru

Липидные гранулы (ЛГ)—особые клеточные органеллы, обнаруживаемые в том или ином количестве почти во всех типах клеток эукариот, представляют собой ядро из триглицеридов (ТГ) и/или эфиров холестерина, окруженное монослоем фосфолипидов. Наличие тесных мембранных контактов практически со всеми внутриклеточными органеллами и огромное многообразие белков, локализованных на поверхности ЛГ, позволяет им служить своеобразным логистическим центром, выполнять роль ключевого координатора внутриклеточного липидного метаболизма, управлять клеточной энергетикой, распределением липидов по компартментам, продукцией биоактивных липидных медиаторов, участвовать в обеспечении иммунного ответа. ЛГ обладают важной протекторной функцией, защищая клетку от токсического действия избытка липидов в цитозоле, а также препятствуют активации перекисного окисления липидов, «упрятывая» полиненасыщенные жирные кислоты в ТГ ЛГ (Danielli et al., 2023). Данная работа, выполненная на первичной культуре эпителиальных клетках мочевого пузыря лягушки, посвящена исследованию роли ЛГ как буферных и антиоксидантных систем, обеспечивающих реакцию клетки на изменение метаболизма эндогенных жирных кислот. С помощью радиоактивно-меченых жирных кислот, методов липидного анализа, конфокальной микроскопии и проточной цитометрии с применением флуоресцентного липидного красителя исследовалось действие экзогенных жирных кислот различной степени ненасыщенности, эффекты торможения  $\beta$ -окисления жирных кислот ингибированием их переноса в митохондрии и ингибирования циклооксигеназы, обеспечивающей окислительное превращение арахидоновой кислоты в эйкозаноиды, а также действие ЛПС *E.coli*. Полученные результаты показали, что при различных экспериментальных воздействиях, приводящих теми или иными механизмами даже к незначительному повышению внутриклеточного уровня жирных кислот, неизменно происходит их перенаправление на депонирование в ТГ ЛГ. Значительно активнее в этот процесс вовлекаются полиеновые жирные кислоты. Эффект ЛПС *E.coli* сопровождается резким увеличением экспрессии белка PLIN2, регулирующего биогенез ЛГ, снижением уровня полиненасыщенной арахидоновой кислоты в фосфатидилхолине и ее 3-х-кратным увеличением в ЛГ в составе ТГ. Полученные данные позволяют рассматривать ЛГ как важнейшую динамичную буферную систему в эпителиальных клетках, строго контролирующую внутриклеточный липидный гомеостаз, предохраняя клетку от развития липотоксичности и активации перекисного окисления липидов.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

## УБАИН РЕГУЛИРУЕТ БАРЬЕРНУЮ ФУНКЦИЮ ЭПИТЕЛИЯ КИШКИ КРЫСЫ

Федорова А. А.\*

*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: a.fedorova@spbu.ru

**Введение.** Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции проницаемости тканевых барьеров, остается важной задачей физиологии висцеральных систем. В основе селективной парацеллюлярной проницаемости кишечного барьера лежит комплекс белков плотных контактов. Существует ряд ассоциированных с ним регуляторных белков, одним из которых является Na, K-АТФаза. Поскольку парацеллюлярный и трансцеллюлярный транспорт сопряжены между собой и обеспечивают эффективное осуществление функций эпителия, важной задачей является изучение функционального взаимодействия белков плотных контактов и Na, K-АТФазы для полноценного понимания механизмов регуляции функций кишечного барьера. В качестве инструмента для модуляции работы Na, K-АТФазы используют ее специфический лиганд убаин, который как гормон обычно определяется в системном кровотоке в диапазоне наномолярных концентраций. В настоящее время данных об изменении белков плотных контактов и проницаемости эпителия кишки при действии убаина в наномолярных концентрациях нет.

**Цель.** Исследование регуляторной роли убаина на барьерные свойства эпителия тощей и толстой кишки крысы.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на самцах крыс Вистар 180-200 г. Крысам в течение 4-х дней ежедневно вводили убаин (в/б, в дозе 1 мкг/кг) (n=8), что двукратно увеличивало его концентрацию в крови. Контрольным животным вводили 0.9% NaCl (n=12). Через 24 час после последнего введения убаина крыс декапитировали, извлекали ткань тощей и толстой кишки. В камере Уссинга было оценено трансэпителиальное сопротивление (ТЭС) и проницаемость для флуоресцеина натрия. Часть ткани тощей и толстой кишки была заморожена для исследования уровня белков плотных контактов (клаудин-1, -2, -3, -5, -8, окклюдин и трицеллюлин) методом Вестерн-блот.

**Результаты.** Убаин в дозе 1 мкг/кг не влиял на изменение величины ТЭС и парацеллюлярной проницаемости для флуоресцеина натрия в тканях тощей и толстой кишки крысы. Молекулярный анализ белков плотных контактов показал, что при действии убаина достоверно уменьшается уровень клаудина-2 в тканях тощей и толстой кишки. Для тощей кишки обнаружено достоверное снижение уровня клаудина-8, а для толстой кишки – увеличение клаудина-1.

**Выводы.** Таким образом полученные данные свидетельствуют, что убаин в наномолярных концентрациях регулирует барьерные функции эпителия тощей и толстой кишки крысы, изменяя молекулярный состав комплекса белков плотных контактов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 18-15-00043.*

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ НА МОДЕЛЯХ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Ширинский В. П.\*, Хапчаев А. Ю., Воротников А. В.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: shirinsky@gmail.com

**Введение.** Гиперлипидемия, в том числе, высокое содержание свободных жирных кислот (СЖК) в крови и гипергликемия признаются факторами риска развития диабета 2 типа (Д2Т). Длительная гипергликемия ведет к гиперинсулинемии. Сосудистый эндотелий постоянно испытывает на себе эти воздействия, однако закономерности развития эндотелиальной дисфункции в таких условиях исследованы недостаточно. В большинстве исследований на эндотелиальных клетках сообщается о краткосрочных эффектах моделирования метаболических нарушений, в частности, о быстрой гибели эндотелия в присутствии высоких доз насыщенной СЖК (пальмитата).

**Методы исследования.** Эндотелий пупочной вены человека культивировали до 3-х недель в присутствии 0.75 мМ пальмитата или олеата (мононенасыщенная СЖК) в комплексе с альбумином (моделирование перегрузки эндотелия СЖК), а также в присутствии 30 мМ глюкозы или 1 нМ инсулина. Барьерные свойства эндотелия оценивали методом импедансометрии и по скорости диффузии 70 кДа ФИТЦ-декстрана через монослой эндотелия. Уровень активных форм кислорода и оксида азота в эндотелии регистрировали флуоресцентными зондами DCF-DA и DAF-FM, соответственно. Флуоресцентную микроскопию использовали для выявления актинового цитоскелета, VE-кадгерина (маркер межэндотелиальных контактов) и жировых капель при их окрашивании BODIPY FL.

**Результаты.** В пальмитате в отличие от олеата эндотелий не формирует жировых включений и имеет провоспалительный фенотип (высокая плотность ICAM-1 на поверхности при проточной цитофлуориметрии). В присутствии пальмитата возрастает низкомолекулярная проницаемость монослоя, хотя состояние межклеточных контактов (VE-кадгерин) не изменяется до начала массивной гибели клеток и разрушения монослоя при исчерпании возможностей клеток к распластыванию. Стимуляция АМФ-зависимой протеинкиназы (АМПК) в эндотелии синтетическим аналогом АМФ АICAR защищает эндотелий от повреждающего действия пальмитата, подавляет окис-

лительный стресс, нормализует работу eNOS, но не восстанавливает потерю чувствительности eNOS к инсулину.

**Заключение.** В стандартной культуре основное повреждающее воздействие на эндотелий оказывает высокое содержание пальмитата, но не олеата или глюкозы. Патологически высокий уровень пальмитата представляется ранней причиной дисфункции сосудистого эндотелия при развитии Д2Т. Активация AMPK в эндотелии защищает его от повреждения СЖК. AMPK представляется перспективной молекулярной мишенью для вазопротекции при диабете.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00361-П.*

### **РОЛЬ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА И РЕДОКС-ЗАВИСИМОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЦИТОСКЕЛЕТА В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА**

Шувалова М. Л.<sup>1,2\*</sup>, Носов Г. А.<sup>1,3</sup>, Мощенко А. А.<sup>3</sup>, Белоусов В. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий, г. Москва

\*e-mail: margarita22zelenskaya@gmail.com

Нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при различных заболеваниях могут быть связаны с воздействием активных форм кислорода (АФК). Пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) является одним из основных видов АФК, который может функционировать как сигнальная молекула, а также как повреждающий агент. В данной работе исследовали влияние экзогенного и эндогенного  $H_2O_2$ , а также прооксидативного цитокина интерлейкина 17А (IL17А) на функционирование гематоэнцефалического барьера. Для детекции  $H_2O_2$  использовали генетически кодируемый сенсор НuPer7, а для генерации эндогенного  $H_2O_2$  использовали хемогенетический генератор оксидазу D-аминокислот (DAAO). Мы показали, что добавление интерлейкина 17А ведет к генерации  $H_2O_2$  в эндотелиоцитах ГЭБ путем активации НАДФН-оксидазы. При ингибировании НАДФН-оксидазы ингибитором DPI генерация  $H_2O_2$  в эндотелиоцитах в ответ на IL17А не наблюдалась. Генерация  $H_2O_2$  в ответ на IL17А, а также генерация эндогенного  $H_2O_2$  и добавление экзогенного  $H_2O_2$  вызывает ремоделирование актинового цитоскелета в эндотелиоцитах, что ведет к нарушению эндотелиального монослоя и снижению его барьерных свойств. Коэффициент проницаемости моделей ГЭБ при добавлении экзогенного 10 мкМ  $H_2O_2$  увеличивается на 40 %, при добавлении 100 нг/мл IL17А увеличивается на 23 %, а при хемогенетической генерации эндогенного  $H_2O_2$  – на 12 %. При блокировании ремоделирования цитоскелета ингибитором киназы легких цепей миозина ML7 не удается обнаружить статистически значимых отличий в проницаемости моделей ГЭБ до и после добавления IL17А и 10 мкМ  $H_2O_2$ , а также при хемогенетической генерации пероксида водорода. Таким образом, ингибирование киназы легких цепей миозина нейтрализует эффект на изменение формы эндотелиоцитов и на проницаемость ГЭБ. Ингибирование НАДФН-оксидазы путем добавления DPI также нейтрализует эффект от IL17А на коэффициент проницаемости. Таким образом, редокс-зависимое ремоделирование актинового цитоскелета эндотелиоцитов является одним из механизмов увеличения проницаемости ГЭБ.

Данное исследование показало, что  $H_2O_2$  и прооксидативный цитокин IL17А могут вызывать нарушения ГЭБ путем ремоделирования актинового цитоскелета эндотелиоцитов. Нейтрализация этих эффектов может быть достигнута ингибированием НАДФН-оксидазы и киназы легких цепей миозина. Эти результаты могут иметь важное значение для разработки новых методов лечения заболеваний, связанных с нарушением ГЭБ.

### **ВЛИЯНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ДИСФУНКЦИИ, УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В НЕОНАТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У МЫШЕЙ**

Яковлева О. В.\*, Муллакаева А. И., Салихзянова А. Ф., Ситдикова Г. Ф.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: a-olay@yandex.ru

Согласно современным представлениям, состав и разнообразие кишечной микробиоты играют существенную роль в поддержании иммунитета, гомеостаза, и в целом физиологических функций организма хозяина (Nay, 2019). В последние годы появились сообщения о позитивной роли микробиоты и ее метаболитов, особенно короткоцепочечных жирных кислот, в метаболизме и функциональной активности скелетных мышц (Li, 2022). Целью работы было проанализировать поведенческие реакции у мышей в экспериментальной модели хронического пост-воспалительного синдрома раздраженного кишечника (СРК) с пероральным введением метаболита микробиоты – масляной кислоты.

Модель хронического пост-воспалительного СРК представляет собой экспериментальную модель неонатальной сенсibilизации у мышей, вызванной ректальным введением разбавленного раствора уксусной кислоты, которая предположительно вызывает нетрансмуральное воспаление, характеризующееся повышенной инфильтрацией нейтрофилов в кишечную ткань, массивным некрозом слизистых и подслизистых слоев. В процессе моделирования



наблюдалась высокая смертность животных (23 %), снижение прибавки в весе, усиление висцеральной чувствительности у мышей, относительно контрольной группы.

Анализ тревожно-фобического состояния в тестах Черно-белая камера и Открытое поле показал усиление тревожности мышей опытной группы, которое снижалось при пероральном введении бутирата (7 мг/кг). Нами не было выявлено изменений в координации движений и выносливости мышц, но наблюдались нарушения в пространственной и непространственной памяти животных в модели пост-воспалительного СРК. Более высокий уровень окислительного стресса в тканях мышц задних конечностей и мозге, а также проницаемости ГЭБ были обнаружены у мышей с моделью СРК. Введение препарата бутирата предотвращало не только поведенческие нарушения, наблюдаемые в экспериментальной модели хронического пост-воспалительного СРК, но и снижало уровень окислительного стресса в тканях.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-20045.*

## **Постерная секция: Тканевые барьеры и механизмы регуляции клеточного метаболизма \ Физиология межклеточного взаимодействия**

### **ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ КУРИТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ**

Арташян О. С.<sup>1,2\*</sup>, Ярема О. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», г. Екатеринбург

\*e-mail: artashyan@inbox.ru

В настоящее время среди населения широко распространены ряд курительных смесей (КС), которые оказывают негативное влияние на легкие и дыхательные пути. Возможную роль в этих процессах играют тучные клетки (ТК), как обязательный компонент микроокружения. Цель: изучение реакции ТК легких на воздействие никотинсодержащей и глицерин-пропиленгликолевой КС.

Эксперимент проведен на крысах Wistar. Животных помещали в ингаляционную камеру, где производилась презентация КС в течение 1 часа ежедневно (на протяжении 3-х месяцев): никотинсодержащая КС (НКС) – табачный дым, 60 мг/м<sup>3</sup>, n=9; КС для вейпа (ВКС) – 30% пропиленгликоль / 70% глицерин, 20 мг/м<sup>3</sup>, n=9. Группа сравнения – интактные крысы (ИК), n=9. Гистологическими методами проводили общую оценку легких; при окраске толуидиновым синим типировали и оценивали количество ТК в S=0,1 мм<sup>2</sup>, рассчитывали коэффициент дегрануляции (КД) и средний гистохимический коэффициент (СГК). Оценка значимости по критерию Манна-Уитни (\* – при p<0,05 различия достоверны).

В легких испытуемых животных через 3 месяца воздействия НКС и ВКС отмечаются однонаправленные структурные изменения: фиброз, слипание стенок альвеол с образованием булл, воспаление легочной паренхимы, утолщение стенок альвеол, образование слизи, стаз кровеносных сосудов. У ИК в легких ТК соединительнотканного типа овальной и круглой формы. В группах, которые подвергались воздействию НКС и ВКС, ТК имеют неправильную вытянутую или веретеновидную формы. Количество ТК в легких увеличивается по сравнению с ИК только в группе после воздействия ВКС (в 1,5 раза). Функциональные изменения ТК отмечаются во всех экспериментальных группах: интенсифицируется как синтетическая, так и дегрануляционная активности. Значение медианы для СГК увеличивается с 1,01 у ИК до 1,45\* (НКС) и 1,55\* (ВКС); для КД: с 0,58 у ИК до 0,84\* (НКС) и 0,85\* (ВКС).

Усиление синтетической и дегрануляционной активности ТК на воздействие токсичных паров носит однонаправленный характер и сопровождается развитием воспалительных процессов в легких. ТК при этом включаются в общий каскад иммунных реакций, выделяя медиаторы, как провоспалительного, так и противовоспалительного характера, принимая участие в ремоделировании тканей легких.

### **ФАГОЦИТОЗ ПОПЕРЕЧНО-СШИТЫХ ПРОДУКТОВ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА**

Болдова А. Е.<sup>1\*</sup>, Ивановская Е. В.<sup>1,2</sup>, Сидорина А. Н.<sup>3</sup>, Ан О. И.<sup>4</sup>, Мартыанов А. А.<sup>1,5</sup>, Ивановская Ю. А.<sup>3</sup>, Газитаева З. И.<sup>3</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва

<sup>3</sup>ООО «Медицинские биологические системы», г. Москва

<sup>4</sup>Медицинский центр университета Иоганна Гутенберга, г. Майнц, Германия

<sup>5</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва

\*e-mail: boldova.ae14@physics.msu.ru

**Введение.** Гиалуруновая кислота (гиалуранан-ГК) представляет собой природный неразветвленный отрицательно заряженный и несulfатированный глюкозаминогликан. Данный препарат широко используется как в эсте-

тической медицине, так и для терапии различного рода заболеваний. На сегодняшний день ГК довольно часто используется в виде раствора или геля, в которых компоненты линейного полимера связаны поперечными шшивками. Физические и химические свойства отдельных гелей зависят от концентрации ГК, содержания и типа сшивающего агента. Соответственно, поглощение молекул ГК клетками будет определяться свойствами используемого геля.

**Целью** настоящей работы является исследование фагоцитоза образца на основе поперечно-сшитых продуктов высокомолекулярной ГК (ППВГК) в различных клетках.

**Материалы и методы.** Исследование образца ППВГК проводилось на культурах клеток человека A431, EA.hy926 (иммортиализованные эндотелиальные клетки сосудов), а также первичных фибробластов кожи человека (3-4 пассажи). Культуры рассеивались на стерилизованные покровные стекла на протяжении 3 часов среде, содержащей 20% образца или буфера Хенкса в качестве контроля. Фиксация производилась раствором 70% этанола с 3.7% PFA и 5% уксусной кислоты. Для визуализации ГК и немышечного миозина 2 (НМ2) типа клетки последовательно инкубировались с первичными и вторичными флуоресцентно меченными конъюгатами к целевым белкам. Съемка клеток проводилась с помощью инвертированного микроскопа Zeiss Axio Observer Z1.

**Результаты.** В ходе работы было показано, что при инкубации ГК способна к локализации в цитозоле как фибробластов, так и эпителиальных клеток. Данные культуры, инкубированные с исследуемым образцом, содержат включения ГК размером от 1 до 6 мкм. Уровень флуоресценции данных клеток статистически значимо выше по сравнению с контролем. Напротив, в культуре клеток A431 распределение флуоресценции ГК было однородным как при инкубации с опытным образцом, так и контрольным буфером. Интенсивность флуоресценции в клетках, инкубированных с ГК, статистически значимо не отличается от контроля.

**Вывод.** Представленные образцы ППВГК могут захватываться клетками некоторых типов, однако эффективность данного процесса зависит от характерных свойств отдельной клеточной культуры.

*Финансовая поддержка: Исследование проведено в рамках договора на НИР между ЦТП ФХФ РАН и ООО «МЕДБИОСИСТЕМ».*

### **ВЛИЯНИЕ ТЕПЛОВОГО СТРЕССА НА RAPP-A-СПЕЦИФИЧНЫЙ ПРОТЕОЛИЗ IGFBR-4 В КАРДИОМИОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Булгаков Т. К.<sup>1,\*</sup>, Григель А. А.<sup>1</sup>, Дя Г. А.<sup>1</sup>, Адашева Д. А.<sup>1</sup>, Голиусова Д. В.<sup>2</sup>,

Лебедева О. С.<sup>2</sup>, Лагарькова М. А.<sup>2</sup>, Серебряная Д. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ ФМБА ФНКЦ ФХМ им. Ю. М. Лопухина, г. Москва

\*e-mail: locusts2001@gmail.com

Инсулиноподобные факторы роста (IGF) – ключевые регуляторы клеточной миграции, пролиферации и дифференцировки, оказывающие кардиопротекторное действие. Основным механизмом, регулирующим биодоступность IGF, – образование комплекса IGF с IGF-связывающими белками (IGFBP), а также расщепление последних специфичными протеазами с высвобождением IGF. Так, IGFBP-4, который связывает IGF, расщепляется протеазой RAPP-A с образованием протеолитических фрагментов NT-IGFBP и CT-IGFBP-4. Подобный механизм может активироваться в ответ на стрессовые воздействия, поэтому целью работы было изучение влияния теплового стресса на RAPP-A-специфичный протеолиз IGFBP-4 в кардиомиоцитах человека, используя рекомбинантный NT-IGFBP-4 в качестве стандарта.

Экспрессию NT-IGFBP-4 осуществляли в штамме *E. coli* Rosetta2(DE3) pLysS. Очистку целевого белка проводили методом аффинной хроматографии с применением антител IBP180, специфичных к IGFBP-4. Иммунохимическую активность NT-IGFBP-4 определяли с помощью ФИА «сэндвич»-типа с использованием пары антител IBP17-IBP180Eu<sup>3+</sup>. Культуру кардиомиоцитов человека, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (КМ-ИПСК), характеризовали методом иммуноцитохимического окрашивания. Тепловой стресс моделировали, инкубируя КМ-ИПСК при 42 °С в течение 1 часа. Концентрацию NT-IGFBP-4 в кондиционированной среде КМ-ИПСК оценивали методом ФИА «сэндвич»-типа с использованием пары антител IBP3-IBP180Eu<sup>3+</sup>, специфичной к неопитопу, образующемуся при RAPP-A-зависимом расщеплении IGFBP-4. В результате очистки получили 0,2 мг иммунохимически активного NT-IGFBP-4. При моделировании теплового стресса содержание белка теплового шока HspB5 в КМ-ИПСК увеличивалось в 1,6 раза. При тепловом стрессе уровень RAPP-A-специфичного протеолиза IGFBP-4 в КМ-ИПСК возрастал в 1,5 раза. При моделировании теплового стресса в КМ-ИПСК, уровень RAPP-A-специфичного протеолиза возрастает в 1,5 раза, что может указывать на активацию высвобождения IGF при тепловом стрессе.

**ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ И УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ МЕДИАТОРОВ ПРИ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ  
КЛЕТОК И АКТИВИРОВАННЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ «ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ»  
ГИПОКСИИ *IN VITRO***

Горностаева А. Н.\*, Бобылёва П. И., Буравкова Л. Б.

ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: HindIII@yandex.ru

Способность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) модулировать иммунный ответ открывает широкие горизонты для их использования в регенеративной медицине и биотехнологии. Свойства МСК зависят от факторов микроокружения, важнейший из которых содержание кислорода. Ранее мы показали, что при взаимодействии в условиях «физиологической» гипоксии (5% O<sub>2</sub>) МСК обладают более выраженным антипролиферативным эффектом, для реализации которого необходим прямой контакт клеток (Gornostaeva et al., 2020). В усилении иммуносупрессивного ответа МСК, могут быть задействованы рецепторы/лиганды, обеспечивающие непосредственное взаимодействие клеток, а также компоненты, связанные с внеклеточным матриксом. Изучение внеклеточного матрикса, как модулятора функциональной активности МСК, в том числе иммуносупрессивной, в настоящий момент является перспективным направлением.

В экспериментах использовали МСК стромально-васкулярной фракции жировой ткани человека и активированные фитогемагглютинином Т-клетки периферической крови человека, выделенные с помощью магнитной сепарации. Клетки сокультивировали 72 часа при 20% и 5% O<sub>2</sub>. Методом проточной цитометрии оценивали представленность рецепторов/лигандов на МСК, активность соответствующих генов определяли с помощью ОТ-ПЦР. Содержание цитокинов в среде культивирования с анализировали, используя систему MagPix.

МСК проявляли выраженные иммуносупрессивные свойства как при 20%, так и при 5% O<sub>2</sub>. При «физиологической» гипоксии антипролиферативный эффект усиливался. В МСК увеличивалась экспрессия генов иммуномодуляторных молекул TGF $\beta$ , IDO и PGE2. Возрастала секреция хемокинов (Eotaxin, MCP-3, MIP-1b, MIP-1a, IL-8) и факторов роста (G-CSF, GM-CSF PDGF-AB/BB, VEGF). При взаимодействии с лимфоцитами в МСК возрастала экспрессия рецепторов клеточной гибели PD1, PD2, образ-распознающих TLR4, молекул адгезии ICAM-1, галектинов 1 и 3, а также транскрипция кодирующих их генов. При 5% O<sub>2</sub> было более выражено увеличение экспрессии галектинов 1 и 3, TGF $\beta$  и IDO, и секреции G-CSF, Eotaxin, VEGF.

Таким образом, усиление иммуносупрессивных свойств МСК в условиях «физиологической» гипоксии сопровождается увеличением продукции молекул, ассоциированных с внеклеточным матриксом и цитокинов, участвующих в его организации. Изменение состава внеклеточного матрикса в зависимости от микроокружения может вносить значительный вклад в реализацию иммуносупрессивных свойств МСК при тканевых уровнях кислорода.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00062.*

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО  
БАЛАНСА РЕЦЕПТОРОМ IRR СЕНСОРОМ ВНЕКЛЕТОЧНОГО ЩЕЛОЧНОГО pH**

Деев И. Е.<sup>1\*</sup>, Ганцова Е. А.<sup>1</sup>, Гавриленкова А. А.<sup>1,2</sup>, Серова О. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Институт биоорганической химии им. ак. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), г. Долгопрудный

\*e-mail: deyevie@gmail.com

Поддержание физиологического уровня pH имеет решающее значение для жизни всех организмов. Хорошо известно, что почки являются ключевым органом регуляции кислотно-щелочного баланса у позвоночных. Метаболический алкалоз является наиболее распространенным нарушением кислотно-щелочного баланса у госпитализированных пациентов, особенно в отделении интенсивной терапии. Рецепторная тирозинкиназа IRR (insulin receptor-related receptor) экспрессируется в  $\beta$ -вставочных клетках собирательных трубочек нефрона почек и участвует в кислотно-щелочной регуляции, благодаря способности к автофосфорилированию при защелачивании внеклеточной среды (pH > 7,9). У мышей с нокаутом по гену *insrr*, кодирующему IRR, нарушена секреция бикарбоната, его реабсорбция в почке и вывод с мочой, что свидетельствует о важной роли рецептора IRR в регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме. Моделью для экспериментов была почка мыши, использованы две линии мышей C57Bl/6 – дикий тип и нокаутные по гену *insrr*. Было проведено секвенирование транскриптома для четырех экспериментальных групп – дикий тип и нокаутные животные в нормальных условиях, дикий тип и нокаутные животные в условиях экспериментального алкалоза (в воду для питья животных добавляли 250мМ NaHCO<sub>3</sub>). Анализ данных секвенирования выявил изменения экспрессии ряда генов. Среди них были выбраны гены, для которых с помощью TaqMan ПЦР в реальном времени подтвердили изменение экспрессии – это гены *slc26a4*, *rps7*, *slc5a2*, *aqp6*, *plcd1*, *gapdh*, *rny3*, *kcnk5*, *slc6a6*, *atp6v1g3* у мышей с нокаутом IRR. Кроме того, мы обнаружили, что экспрессия гена *kcnk5* повышена у мышей дикого типа после алкалоза, но не изменяется у мышей с нокаутом. Анализ обогащения набора генов между образцами с нокаутом IRR и образцами дикого типа показал, что нокаут *insrr* вызывает изменения

в экспрессии генов, связанных в основном с процессами АТФ-метаболизма и электрон-транспортной цепи. Таким образом, мы впервые описали влияние IRR на экспрессию генов в почках.

*Финансовая поддержка: грант Российского Научного Фонда № 23-25-00298.*

### **ЭФР-РЕЦЕПТОРНАЯ СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА В МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА**

Каменцева Р. С. \*, Кошеверова В. В., Харченко М. В., Корнилова Е. С.

*Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: rkamentseva@yandex.ru

Считается, что пролиферация и дифференцировка мезенхимных стромальных клеток (МСК) находятся под контролем сигнальных систем, специфических для стволовых клеток, тогда как такие канонические сигнальные системы, как ЭФР-рецепторная, не играют существенной роли в жизненном цикле МСК. Однако, мы обнаружили, что МСК различного происхождения экспрессируют рецептор эпидермального фактора роста (рЭФР) на высоком уровне, сравнимом с таковым в опухолевых клетках эпителиального происхождения. Функционирование этой сигнальной системы в МСК практически не исследовано.

Рецептор ЭФР относится к семейству тирозин-киназных (ТК) рецепторов ErbB. В соответствии с принятой моделью, после связывания с одним из 7 лигандов рЭФР димеризуется, что приводит к активации его ТК, необходимой для стимуляции сигнальных каскадов, а активированный димер интернализуется в эндосомы. Здесь пути разных лиганд-рецепторных комплексов разделяются: комплексы с низкоафинными лигандами, такими как ТФР- $\alpha$ , при закислении эндосом диссоциируют, в результате чего рЭФР деактивируется и рециклирует на ПМ, в то время как комплексы с высокоафинными лигандами (ЭФР), остаются стабильны до доставки в лизосомы, где они деградируют.

Используя МСК, полученные из десквамированного эндометрия (энМСК) и МСК из пульпы зуба человека, мы обнаружили, что динамика эндоцитоза и деградации рЭФР под действием разных лигандов в МСК по сравнению с клетками карциномы линии HeLa и A549 существенно различаются. Показано, что в отличие от линий опухолевых клеток (ЛОК), более 80 % рЭФР попадает в эндосомы, не несущие маркер ранних эндосом EEA1, и остаются там в течение долгого времени вне зависимости от лиганда, т.е. избегают канонического пути лизосомной деградации. Если в HeLa деградация рЭФР происходит за 1-2 ч, то в энМСК рецептор деградирует не раньше, чем через 6 часов после добавления ЭФР или ТФР- $\alpha$ , причем в отличие от HeLa, уровень рецептора не восстанавливается. Присутствие ЭФР и ТФР- $\alpha$  при дифференцировке подавляет децидуализацию энМСК, но предобработка этими лигандами такого влияния не имеет. Все эти эффекты опосредуются ТК-активностью рецептора. Также продемонстрирован более высокий базальный уровень аутофагии в МСК по сравнению с ЛОК.

Таким образом, регуляция ЭФР-рецепторной системы существенно различается в ЛОК и в МСК. Возможно, что в МСК задействованы неканонические пути эндоцитоза предположительно связанные с аутофагическим путем деградации рецептора ЭФР.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-14-00335.*

### **МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ДИНАМИКИ ЦИТОСКЕЛЕТА ПРИ РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИИ ЗАЩИТНОГО БАРЬЕРА КИШКИ НА МЫШИНЫХ МОДЕЛЯХ ХРОНИЧЕСКОГО КОЛИТА**

Кожевникова Е. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Болдырева Л. В.<sup>1</sup>, Сайдакова С. С.<sup>1</sup>, Ачасова К. М.<sup>1</sup>, Огиенко А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ "Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины", г. Новосибирск

<sup>2</sup>ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

\*e-mail: kozhevnikovaen@neuronm.ru

**Введение.** Повышенная проницаемость кишки характерна для ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, и особенно остро выражена при воспалительных заболеваниях кишки (ВЗК) и синдроме раздраженного кишечника (СРК). Кроме того, синдром «дырявой кишки» характерен и для целого ряда других заболеваний, включая кишечные инфекции, ожирение и метаболический синдром, заболевания печени, панкреатит, аутоиммунные заболевания и нервно-психические заболевания. В литературе достаточно хорошо описаны механизмы, обуславливающие повышение проницаемости кишки при остром воспалении, но не предложено исчерпывающих механизмов в ходе хронического воспаления. В ряде других заболеваний патогенез синдрома «дырявой кишки» и вовсе не известен, однако предполагается, что он также может возникать в результате аномальных реакций иммунной системы.

**Методы исследования.** Мышиные модели хронического колита: мыши линии C57BL/6 с нокаутом гена *Muc2*, мыши линии Nu/J после переноса клеток CD4+CD45Rb-high, мыши линии C57BL/6 с химически-индуцированным хроническим воспалением кишки. На всех трех моделях была исследована динамика филаментного актина (F-актина) и локализация и белков плотных и адгезивных контактов (ПК и АК) с помощью конфокальной микроскопии.

На животных *Muc2* была исследована структура белкового комплекса ПК в клетках кишки с помощью иммунопреципитации с последующим протеомным анализом. Также на животных *Muc2* были проведены полногеномный анализ экспрессии генов и нетаргетный метаболомный анализ, которые позволили выявить метаболиты, вовлеченные в патогенез синдрома дырявой кишки. 3D органоиды были использованы для проверки роли отдельных веществ в формировании эпителиального барьера кишки.

**Результаты.** На всех трех моделях воспаления было показано, что в ходе хронического колита происходит нарушение динамики актина, снижение количества F-актина и делокализация белков ПК и АК с мембраны. Анализ белкового комплекса белка ПК Claudin-3 показал тесную связь ПК с актином и белками-регуляторами актина, которая ослабевает в модели *Muc2*. Транскриптомный и метаболомный анализ позволили выявить биосинтез церамида как потенциальный путь, ответственный за нарушение F-актина, что было подтверждено в функциональных тестах на органоидах кишки и *in vivo*.

**Заключение.** Полученные данные указывают на то, что нарушение цитоскелета является универсальным свойством хронического колита и может обуславливать повышение проницаемости эпителиального барьера. Мы предполагаем, что повышенная продукция церамида на фоне хронического воспаления вызывает нарушение динамики цитоскелета и может являться следствием нарушения экспрессии генов метаболизма фосфолипидов под действием про-воспалительных транскрипционных факторов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-74-10022.*

### МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ЛИНИИ С ДВОЙНЫМ НОКАУТОМ ГЕНОВ IP<sub>3</sub>-РЕЦЕПТОРОВ

Копылова Е. Е. \*, Кочкина Е. Н., Рогачевская О. А., Кабанова Н. В., Быстрова М. Ф., Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушчинский научный центр биологических исследований РАН», г. Пушкино*

\*e-mail: ekopylova\_e@pbcras.ru

Внутриклеточные Ca<sup>2+</sup> сигналы, инициируемые различными стимулами, генерируются за счет входа наружного Ca<sup>2+</sup> и выброса депонированного Ca<sup>2+</sup>, в частности, при участии IP<sub>3</sub>-рецепторов (IP<sub>3</sub>R). У млекопитающих три гена (*IP3R1-IP3R3*) кодируют IP<sub>3</sub>R, различающиеся функционально и на молекулярном уровне. Функционируя в различных комбинациях, изоформы IP<sub>3</sub>R определяют особенности индуцированных Ca<sup>2+</sup> сигналов. Клеточные линии, экспрессирующие IP<sub>3</sub>R только одного типа, являются эффективной клеточной моделью для исследования регуляторных механизмов и физиологической роли изоформ IP<sub>3</sub>R. Целью данной работы было применение CRISPR/Cas9 системы для внесения инактивирующих мутаций в гены IP<sub>3</sub>R в клетках HEK-293.

Для внесения направленной мутации в выбранный участок гена *IP3R1* создавалась генетическая конструкция на основе вектора pAIO-GFP, кодирующая Cas9-D10A слитый с зеленым флуоресцентным белком, и пару направляющих sgRNA. Для редактирования *IP3R2* конструировался вектор на основе pGuide-it-tdTomato, кодирующий синтез sgRNA, нуклеазу Cas9 и красный флуоресцентный белок tdTomato. Редактирующая конструкция для *IP3R3* была создана аналогично. Полученные для каждого гена плазмиды, кодирующие систему CRISPR/Cas9, использовались для трансфекции клеток HEK293 с последующей их селекцией по флуоресцентным маркерам.

Создание двойных нокаутов генов IP<sub>3</sub>R проводилась последовательно. На первом этапе создавались клеточные линии с одиночными нокаутами (HEK293/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R1, HEK293/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R2, HEK293/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R3). Были получены три клеточных моноклона генетически модифицированных клеток HEK-293 с идентифицированными биаллельными инактивирующими мутациями. Далее, они использовались для создания клеточных линий с двойным нокаутом (HEK293/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R3/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R2, HEK293/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R1/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R3, HEK293/IP<sub>3</sub>R2/ $\Delta$ IP<sub>3</sub>R1).

Идентификация всех типов полученных биаллельных мутаций происходила путем выделения геномной ДНК из индивидуальных моноклонов, которую использовали в качестве матрицы для ПЦР-амплификации с праймерами, фланкирующими предположительный сайт мутаций. Специфический гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК в модели *in vitro* с помощью Cas9-sgRNA выявлял биаллельные мутации для генов *IP3R1*, *IP3R2*, *IP3R3*. Генетические изменения в нокаутных субклинах подтверждались секвенированием целевых редактированных участков.

В результате проведенных экспериментов были получены моноклональные линии клеток, в которых функциональны IP<sub>3</sub>R двух любых типов или единственная изоформа. Эти линии можно использовать для исследования роли индивидуальных IP<sub>3</sub>R и их комбинаций в агонист-индуцированной Ca<sup>2+</sup>-сигнализации.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00031.*

**АГОНИСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ  $Ca^{2+}$ -СИГНАЛИЗАЦИЯ В КЛЕТКАХ С ЕДИНСТВЕННОЙ ИЗОФОРМОЙ  $IP_3$ -РЕЦЕПТОРА**

Кочкина Е. Н. \*, Копылова Е. Е., Рогачевская О. А., Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ Пушчинский научный центр биологических исследований РАН, г. Пущино*

\*e-mail: kate-kochkina@yandex.ru

В невозбудимых клетках  $Ca^{2+}$ -сигналы, индуцированные агонистами, генерируются преимущественно за счет выброса  $Ca^{2+}$  из  $Ca^{2+}$ -депо при участии  $IP_3$ -рецепторов ( $IP_3R$ ) – внутриклеточных  $Ca^{2+}$ -каналов, активируемых  $IP_3$ . Три гена кодируют субъединицы  $IP_3R$ , преимущественно формирующие гомотетрамерные канальные комплексы ( $IP_3R1$ ,  $IP_3R2$  и  $IP_3R3$ ), которые различаются чувствительностью к  $IP_3$  и  $Ca^{2+}$  и механизмами регуляции. В данной работе исследовались модифицированные клетки линии НЕК293, в которых были инактивированы два из трех генов  $IP_3R$  с помощью технологии CRISPR/Cas9. С использованием микрофотометрии ( $Ca^{2+}$ -imaging) и флуоресцентного  $Ca^{2+}$ -зонда Fluo-4 проводился сравнительный анализ агонист-индуцированной  $Ca^{2+}$ -сигнализации в клетках НЕК293 дикого типа (WT), в которых функциональны все три изоформы  $IP_3R$ , а также клетки трех моноклональных линий, в каждой из которых функционировала только одна изоформа –  $IP_3R1$ ,  $IP_3R2$  или  $IP_3R3$ . Клетки всех четырех линий генерировали  $Ca^{2+}$ -ответы на ацетилхолин (ACh) по принципу «всё или ничего»: при относительно низкой концентрации агонист не вызывал детектируемых девиаций внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , но при превышении порога инициировались  $Ca^{2+}$ -сигналы примерно одинаковой амплитуды независимо от дозы. Это свидетельствовало о том, что каждая из изоформ  $IP_3R$  способна поддерживать регенеративный процесс CICR ( $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release). Пороговая концентрация ACh составляла для клеток WT и  $IP_3R2$  примерно 250 нМ, для  $IP_3R1$  – 0,5 мкМ, для  $IP_3R3$  – 1 мкМ. Лагпериоды  $Ca^{2+}$ -ответов (время, необходимое для достижения половины максимального ответа) градуально уменьшались при увеличении концентрации агониста. В целом, ряд чувствительности модифицированных клеток к ACh соответствовал описанному в литературе ряду аффинностей  $IP_3R$  изоформ к  $IP_3$ :  $IP_3R2 > IP_3R1 > IP_3R3$ . Метаболизм  $Ca^{2+}$  в ЭР определяется его закачкой  $Ca^{2+}$ -АТФазой SERCA и его выходом через ионные каналы утечки и спонтанно-активный  $IP_3R$ . Для оценки вклада  $IP_3R$  в утечку  $Ca^{2+}$  из ЭР проводился классический тапсигаргиновый тест. Выяснилось, что в покое для клеток с  $IP_3R1$  и  $IP_3R2$  характерна меньшая скорость утечки  $Ca^{2+}$  из депо по сравнению с клетками дикого типа и  $IP_3R3$ . Это может указывать на то, что спонтанная активность  $IP_3R3$  вносит заметный вклад в утечку  $Ca^{2+}$  из ЭР в покоящихся клетках НЕК293.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00031.***ДЕПРИВАЦИЯ СЫВОРОТКИ И СМЕНА СРЕДЫ ВЫЗЫВАЕТ АУТОФАГИЮ И ЗАМЕДЛЯЕТ ДЕГРАДАЦИЮ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА**Кошеверова В. В. <sup>1\*</sup>, Каменцева Р. С. <sup>1</sup>, Михашенок Д. Н. <sup>1,2</sup>, Харченко М. В. <sup>1</sup>,  
Корнилова Е. С. <sup>1,2,3</sup><sup>1</sup>Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург<sup>2</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: vera77867@mail.ru

Рецептор ЭФР (РЭФР) регулирует важнейшие процессы в клетках, такие как пролиферация, апоптоз, миграция и др. Механизмы эндоцитоза и деградации РЭФР изучаются, как правило, на опухолевых клетках. Мы использовали эндометриальные мезенхимные стромальные клетки (энМСК) человека как модель для изучения этих процессов в нормальных клетках. Ранее мы показали, что по сравнению с опухолевыми клетками HeLa, ЭФР-зависимая деградация РЭФР в энМСК значительно замедлена. Однако, причины этого неизвестны. При изучении рецептор-зависимого эндоцитоза клетки, как правило, подвергаются сывороточной депривации, что также сопровождается сменой среды. Мы предположили, что клетки этих линий могут быть по-разному чувствительны к этим манипуляциям, которые могут приводить к стимуляции аутофагии. Аутофагия, как еще один путь деградации макромолекул, заканчивающийся в лизосомах, может теоретически влиять на динамику деградации РЭФР по эндоцитозному пути.

Чтобы это проверить, мы методом иммунофлуоресценции оценили распределение маркера аутофагии LC3, связанного с везикулами, в клетках энМСК и HeLa, подвергшихся сывороточной депривации. Мы обнаружили, что депривация сыворотки стимулировала аутофагию в клетках энМСК и в HeLa, однако в энМСК аутофагия стимулировалась в большей степени. Так, в клетках HeLa депривация сыворотки вызывала 1,5-кратное увеличение числа LC3-везикул, в то время как в энМСК число LC3-везикул возрастало в 12 раз. Оценив число LC3-везикул в клетках энМСК, которым в ходе опыта не меняли среду, мы показали, что аутофагия стимулируется также за счет смены среды в процессе культивирования клеток.

С помощью ЭФР, меченого Су3, мы показали, что среднее число ЭФР-содержащих эндосом снижается медленнее в клетках, подвергшихся сывороточной депривации (1 % сыворотка), по сравнению с клетками, которых

культивировали в среде с 10 % сывороткой. Оценив деградацию РЭФР методом иммуноблоттинга, мы показали, что деградация РЭФР в клетках, которым не меняли среду, происходит быстрее, чем в клетках, которым меняли среду на среду с 10 % и 1 % сывороткой.

Таким образом, клетки энМСК показывают большую чувствительность к депривации сыворотки, чем опухолевые клетки HeLa. Смена среды также стимулирует в энМСК процесс аутофагии. В клетках энМСК депривация сыворотки и смена среды, стимулирующие процесс аутофагии, приводят к замедлению деградации РЭФР. Мы предполагаем, что скопление в клетках энМСК большого числа аутофагосом, требующих лизосомальной деградации, препятствует ЭФР-опосредованной деградации РЭФР в лизосомах, то есть аутофагосомы и эндосомы могут конкурировать за связывание с лизосомами. В дальнейшем мы будем учитывать эти особенности энМСК для исследования эндоцитоза и деградации РЭФР, а также постараемся выявить причины, по которым смена среды приводит к стимуляции аутофагии в этих клетках.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-14-00335.*

### **УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МСК ЧЕЛОВЕКА В 2D И 3D КУЛЬТУРАХ**

Кошелева Н. В.<sup>1,2\*</sup>, Комякова М. Е.<sup>3</sup>, Ревокатова Д. П.<sup>1</sup>, Липина Т. В.<sup>4</sup>, Тимашев П. С.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Научно-технологический парк биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», г. Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБУ ВО МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: kosheleva\_n\_v@staff.sechenov.ru

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) играют важную роль в формировании и регенерации тканей. МСК из различных источников и активно применяют в клеточной терапии, тканевой инженерии, регенеративной медицине. Ультраструктурные изменения клеток коррелируют с модуляцией их метаболической и физиологической активности. Целью данной работы стал анализ ультраструктуры МСК из различных источников при различных условиях культивирования.

МСК получали из слизистой оболочки ротовой полости и основного вещества пупочного канатика, культивировали в стандартных условиях – 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub> в полной ростовой среде DMEM/F12 с глутамином (1:1), 50 мкг/мл гентамицина, инсулина-трансферрина-селенита (1:100), 20 нг/мл bFGF и 10 % FBS. В 2D условиях монослой 4-го пассажа получали на покровных стеклах. 3D культуры – сфероиды получали из 150 мкл суспензии с концентрацией 3×10<sup>6</sup> кл/мл за 7 сут на неадгезивных агарозных планшетах, сформированных при помощи 3D Petri. Стекла с клетками и сфероиды фиксировали в 4 % растворе глутарового альдегида (+4 °С, 12 ч), дофиксировали 1 % раствором OsO<sub>4</sub> (1 ч), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заключали в эпон, получали ультратонкие срезы, которые контрастировали растворами уранилацетата и ацетата свинца по Рейнольдсу и анализировали с помощью просвечивающих электронных микроскопов JEM-100B и JEM-JEOL.

В 2D условиях клетки имели характерный фибробластоподобный фенотип, множество выростов цитоплазматической мембраны, крупное ядро с одним или несколькими ядрышками смещено к одному из полюсов. Митохондрии чаще локализовались возле эндолизосом и ядер, их размер и форма варьировали от небольших овальных до длинных вытянутых. В цитоплазме развит везикулярный компартмент, гранулярный ЭПР, волокна цитоскелета.

Клетки в сфероидах имели преимущественно округлую или овальную форму и меньший размер, ядра неправильной формы с выростами, лопастями и сегментацией, в околоядерной зоне встречались первичная ресничка. Митохондрии в основном небольших размеров, круглой или овальной формы. В цитоплазме отсутствовали упорядоченные волокна цитоскелета, субкомпаратмент плотных эндолизосом был представлен больше, чем в 2D условиях, а мелкие субкортикальные везикулы встречались реже.

Таким образом, клетки 2D и 3D культур МСК человека имели ряд сходных с их общим происхождением черт ультраструктуры, но при изменении условий культивирования обладали выраженными отличиями, обусловленными разной функциональной и метаболической и физиологической активностью.

Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации в рамках соглашения № 075-15-2021-596.

### **РОЛЬ ВОДНОГО КАНАЛА AQP4 В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА**

Лапшина К. В.\* , Екимова И. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,*

*г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: ksenia.lapshina@gmail.com

Нарушение фолдинга белка α-синуклеина и появление его посттрансляционных модификаций, способствующих агрегации и образованию нейротоксичных олигомеров, играют ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона

(БП) и других синуклеопатий. Заметным достижением последнего десятилетия стало формирование представлений о глимфатической системе (ГС), осуществляющей элиминацию из ткани головного мозга различных метаболитов, в том числе – амилоидогенных белков. Важным участником ГС является водный канал аквапорин-4 (AQP4), располагающийся на периваскулярных отростках астроцитов, и обеспечивающий двусторонний обмен жидкости между ликвором и паренхимой мозга (Piff et al., 2012). Имеющиеся данные литературы позволяют полагать, что AQP4 вовлечен в патогенез БП: у пациентов с БП в ткани компактной части черной субстанции (кЧС) обнаружено прогрессирующее накопление свободной воды, свидетельствующее о нарушении функционирования AQP4 (Ofori et al., 2015) и отмечена отрицательная корреляция между отложением  $\alpha$ -синуклеина и экспрессией AQP4 в неокортексе (Hoshi et al., 2017). Введение фибрилл  $\alpha$ -синуклеина в дорсальный стриатум и кЧС нокаутированным по AQP4 мышам ускоряло накопление  $\alpha$ -синуклеина и нейродегенеративный процесс в кЧС (Cui et al., 2021). В нашем исследовании было показано, что фармакологическое ингибирование AQP4 в лактацетиновой модели БП у крыс также приводит к прогрессированию нейродегенерации и  $\alpha$ -синуклеиновой патологии в нигростриатной системе (Lapshina et al., 2022). Однако знания о конкретной роли AQP4 в механизмах накопления и элиминации  $\alpha$ -синуклеина остаются недостаточными. Поскольку AQP4 является водоселективным каналом, то предполагается, что его дисфункция приведет к снижению эффективности водного обмена в головном мозге и нарушению работы ГС. Это может негативно сказаться на способности астроцитов и микроглиоцитов захватывать и разрушать  $\alpha$ -синуклеин, привести к перегрузке внутриклеточных систем, удаляющих aberrantные белки, развитию нейровоспаления и других патологических процессов, усугубляющих  $\alpha$ -синуклеиновую патологию и нейродегенеративный процесс. Изучение роли AQP4 в обеспечении условий для качественной работы участников протеостаза и своевременной элиминации  $\alpha$ -синуклеина представляется перспективным направлением, и может внести вклад в понимание функционирования защитных механизмов мозга при развитии синуклеопатий и других нейродегенеративных заболеваний.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00607.*

### **СТРЕПТОКОККОВАЯ АРГИНИНДЕИМИНАЗА НАРУШАЕТ МЕТАБОЛИЗМ И ПРИВОДИТ К АКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК *IN VITRO***

Маммедова Д. Т.<sup>1,\*</sup>, Соколов А. В.<sup>1</sup>, Бутова Л. А.<sup>1</sup>, Карасева А. Б.<sup>1</sup>, Горбунов Н. П.<sup>1</sup>, Малашичева А. Б.<sup>2</sup>, Семёнова Д. С.<sup>3</sup>, Старикова Э. А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт Экспериментальной Медицины», г. Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>Институт Цитологии РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: jennet\_m@mail.ru

Эндотелиальные клетки являются активными участниками процесса воспаления. Изменение свойств эндотелия во время инфекции обеспечивает формирование лейкоцитарного инфильтрата и сдерживает распространение патогенов за счет регуляции коагуляции. Патогенные микробы способны воздействовать на эти функции эндотелия для выживания и диссеминации в организме хозяина. Бактериальная аргининдеиминаза (АДИ) гидролизует аргинин, который играет ключевую роль в биологии эндотелия. Данное исследование было направлено на изучение влияния стрептококковой АДИ на эндотелиальные клетки вены пупочного канатика (HUVES).

HUVES выделяли по стандартной адаптированной методике (Baudin et al, 2007). Действие АДИ изучали путем сравнения эффекта исходного штамма *Streptococcus pyogenes* M49-16, экспрессирующего АДИ, и его изогенного мутанта M49-16del*ArcA* с инактивированным геном *ArcA*. С использованием модифицированного метода Сакагучи оценивали концентрацию аргинина в надосадках HUVES. С помощью иммуноферментного анализа исследовали продукцию IL-6. Путем окрашивания клеток флуоресцентным красителем Lysotracker DND-26A изучали активность аутофагии. Экспрессию фосфо-S6p, фосфо-NF- $\kappa$ B p65, адгезионных молекул (CD62P, CD106, CD54, CD142), адгезивность монослоя HUVES для лейкоцитов, оценивали с помощью моноклональных антител и проточной цитометрии. Нормальность распределения данных анализировали тестом Шапиро-Уилка. Оценку достоверности различий между выборками проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), попарное сравнение средних значений производили post hoc тестом Тьюки.

Было установлено, что истощение аргинина в культуральной среде, вызванное активностью АДИ, приводило к подавлению метаболического каскада mTOR/S6K и усиливало аутофагию. Метаболические изменения, вызванные голоданием клеток, сопровождалось развитием воспаления, повышением экспрессии фосфо-NF- $\kappa$ B p65, адгезионных молекул CD62P, CD106, CD54, CD142, продукции IL-6 и адгезивности эндотелия для лейкоцитов.

В работе были получены дополнительные доказательства важной роли аргинина в биологии эндотелия. Результаты исследования позволяют рассматривать бактериальную АДИ как фактор патогенности, который потенциально может изменять функции эндотелия при инфекции.

*Финансовая поддержка: грант Российского Научного Фонда № 22-25-20020 и Региональный грант (Санкт-Петербургский Научный Фонд), соглашение № 46/2022 от 14.04.2022.*



**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗВЕЗДЧАТЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ**

Мухлынина Е. А.<sup>1\*</sup>, Камаева В. Е.<sup>2</sup>, Семячкова У. Д.<sup>2</sup>, Султанова Т. Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург

\*e-mail: elena.mukhlynina@yandex.ru

Топография и спектр продуцируемых веществ звездчатых клеток поджелудочной железы (PSC) предполагает их участие в обеспечении биомеханической и трофической функции, транскапиллярном обмене, регуляции тонуса сосудов и протоков. Они обнаруживаются в островках Лангерганса, отвечают на гипергликемию и гиперинсулинемию, способны влиять на процессы пролиферации, миграции и дифференцировки. Кроме того, PSC экспрессируют маркеры стволовых клеток, что позволяет рассматривать их в качестве источника восстановления эндокриноцитов. Все это обуславливает интерес к изучению PSC как компонента микроокружения, перспективного для разработки новых методов терапии панкреатических патологий.

В настоящем исследовании был проведен анализ реакции PSC на хроническую гипергликемию у крыс. Через 30 и 60 суток проводилась оценка тяжести течения диабета, содержания липидных включений (Oil Red O), экспрессии GFAP *in vitro* и *in vivo*, корреляции наблюдаемых изменений. При статистическом анализе данных использовали критерий Манна-Уитни, коэффициент Спирмена.

Моделирование сахарного диабета (СД) вызывает стойкую гипергликемию, снижение площади островков и содержания  $\beta$ -клеток, экспрессии инсулина. Анализ популяции PSC указывает на значительное их преобладание в островковой части. При этом в ответ на длительную гипергликемию количество GFAP+ клеток и его экспрессия в ткани значимо снижается только в ацинарной части. Установлена высокая обратная зависимость количества GFAP+ звездчатых клеток и его экспрессии в ацинарной части от уровня глюкозы, в островках связь выражена слабее. Содержание липидных включений в PSC находится на высоком уровне и у здоровых животных, и в группе СД60, но не у животных группы СД30, и исключительно на ранних сроках культивирования. Причем звездчатые клетки группы СД60 теряют ретиноиды при культивировании гораздо активнее, чем клетки здоровых животных. Культивирование PSC вне зависимости от источника их получения изменяет их морфофункциональное состояние (увеличивается площадь ядра, снижается содержание липидных включений), что можно трактовать как признак их активации *in vitro*.

Обнаруженная обратная корреляция уровня глюкозы и экспрессии GFAP в PSC позволяет рассматривать его в качестве маркера тяжести течения диабета. Изменение содержания ретиноидов в PSC при гипергликемии носит фазный характер. Активация PSC, полученных от крыс с тяжелой длительной гипергликемией, происходит быстрее, чем клеток, полученных от здоровых животных.

**ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСА АПОЛИПОПРОТЕИНА А-I С ТЕТРАГИДРОКОРТИЗОЛОМ НА БИОСИНТЕЗ БЕЛКА И ДНК В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА**

Непша Т. А. \*, Городецкая А. Ю., Мирошниченко С. М., Дударев А. Н., Усынин И. Ф.

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Научно-исследовательский институт биохимии, г. Новосибирск

\*e-mail: vadanyata@mail.ru

**Введение.** Липопротеины высокой плотности (ЛПВП), помимо участия в обратном транспорте холестерина, оказывают регуляторное влияние на функции клеток различных органов и тканей организма. Регуляторные эффекты ЛПВП связывают с наличием на поверхности липопротеиновой частицы белкового компонента – аполипопротеина А-I (апоА-I) (Усынин, Панин, 2008). Ранее с помощью инфракрасной Фурье-спектроскопии нами было показано, что инкубация апоА-I в присутствии тетрагидрокортизола (ТГК) приводит к изменению вторичной структуры белка. Учитывая эти факты, целью настоящей работы является исследование влияния ТГК на регуляторные свойства апоА-I в культуре клеток костного мозга.

**Методы.** Клетки костного мозга выделяли из бедренных костей крыс линии Wistar и культивировали в 24-луночных планшетах в среде RPMI-1640 в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в течение 24 ч. Биосинтез белка и ДНК в клетках оценивали по скорости включения радиоактивных предшественников [<sup>14</sup>C]-лейцина и [<sup>3</sup>H]-тимидина, соответственно.

**Результаты.** Установлено, что культивирование клеток костного мозга в бессывороточной питательной среде сопровождается в течение 24 ч значительным снижением скорости включения [<sup>14</sup>C]-лейцина в белок и [<sup>3</sup>H]-тимидина в ДНК. Добавление в культуральную среду апоА-I приводит к дозозависимому повышению скорости биосинтеза белка и ДНК. Еще более выраженное повышение этих показателей наблюдается при добавлении в культуральную среду комплекса апоА-I с ТГК, который является метаболитом кортизола. Сам кортизол, в отличие от ТГК, повышает скорость синтеза ДНК в клетках, но в комплексе с апоА-I снижает стимулирующее действие апоА-I. Обнаруженное разнонаправленное влияние кортизола и ТГК на регуляторные свойства апоА-I, вероятно, связано с особенностями

конформационных изменений в структуре апоА-I в процессе образования комплексов с этими гормонами. Действительно, с помощью метода тушения флуоресценции триптофана показано, что спектральные характеристики комплексов апоА-I-ТГК и апоА-I-кортизол существенно различаются.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что апоА-I является многофункциональным белком, выполняющим не только транспортные, но и важные регуляторные функции, что открывает перспективы для создания на его основе новых лекарственных препаратов, направленных на стимуляцию кроветворения в красном костном мозге.

*Работа выполнена в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (1021050400914-1-1.6.4) с использованием оборудования ЦКП ФИЦ ФТМ «Спектрометрические измерения».*

## РОЛЬ БЕЛКОВ СИНАПТОТАГМИНОВ В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ЭКЗО-ЭНДОЦИТОЗА ВЕЗИКУЛ

Нуруллин Л. Ф.<sup>1,2\*</sup>, Волков Е. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: leniz2001@yandex.ru

Приток ионов  $Ca^{2+}$  в цитоплазму во время потенциала действия, запускает слияние синаптических везикул с плазматической мембраной. Стадия слияния катализируется комплексом белков SNARE. Синаптотагмин 1, трансмембранный белок синаптических везикул, который связывает ионы  $Ca^{2+}$  посредством тандемных С2-доменов и передает  $Ca^{2+}$  чувствительность в SNARE-опосредованном слиянии везикул с мембраной. В нейронах синаптотагмин 1 связывает вход  $Ca^{2+}$  с синхронным освобождением синаптических везикул. В отсутствие  $Ca^{2+}$  цитоплазматический домен синаптотагмина 1 замедляет скорость SNARE-опосредованного слияния везикул с мембраной и увеличивает частоту спонтанного освобождения нейромедиатора. Синаптотагмин-1 действует не только как ключевой сенсор для ионов  $Ca^{2+}$  в процессе быстрого синхронного экзоцитоза синаптических везикул, но он также участвует в эндоцитозе синаптических везикул. Синаптотагмин 1 взаимодействует с адаптерным белком клатрина (AP-2), предполагая роль синаптотагмина 1 в клатрин-опосредованном эндоцитозе и связывая таким образом слияние синаптических везикул с их восстановлением. В нервно-мышечном соединении дрозофилы острая инактивация функции синаптотагмина 1 также вызывает нарушение эндоцитоза синаптических пузырьков. В хромаффинных клетках надпочечников эндоцитоз в отсутствие синаптотагмина 1, переключается с  $Ca^{2+}$ -зависимого на  $Ca^{2+}$ -независимый механизм. Синаптотагмины 1 и 2 оба связываются с белками SNARE и фосфолипидами  $Ca^{2+}$ -зависимым образом. Эти данные предполагают, что синаптотагмины 1 и 2 выполняют сходные функции. Синаптотагмин 2 восстанавливает фенотип дефицита синаптотагмина 1 в нейронах и хромаффинных клетках. Синаптотагмин 2, но не синаптотагмин 1, избирательно связывается с инозитолполифосфатазой. Синаптотагмин 7 ключевой  $Ca^{2+}$ -чувствительный синаптический белок, который поддерживает асинхронный выброс нейротрансмиттера независимо от синаптотагмина 1.

Анализ литературы показывает, что исследования молекулярных механизмов регуляции экзо-эндоцитозного цикла при участии синаптотагминов, на объектах, имеющих эволюционно-первичную двигательную мускулатуру, представлены крайне незначительно, что вызывает необходимость проведения дополнительных исследований по данной теме.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00239.*

## АНТИМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТОЯННОГО ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА В ОРТОПЕДИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Овчинников Е. Н.\*, Дюрягина О. В., Стогов М. В.

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

\*e-mail: omu00@list.ru

Применение, при лечении больных с различной ортопедической патологией различных имплантируемых медицинских изделий повышает риск возникновения имплант-ассоциированной инфекции (Клюшин и соавт., 2020, 2021). В связи с чем, растет число осложнений, возникающих на границе взаимодействия чужеродного для организма материала с тканями (аллергия, инфицирование, остеолит, металлоз). Одним из практических направлений в исследованиях является получение антимикробных характеристик поверхностей имплантируемых изделий. Возможный вариант снижения числа инфицирований, связанных с имплантацией медицинских изделий в практике травматологии и ортопедии, по нашему мнению, это применение постоянного электрического тока. Можно полагать, что такое воздействие может обладать антимикробными свойствами (Venkata et al., 2020).

**Цель исследования** – разработка приемов профилактики и лечения хронической имплант-ассоциированной инфекции.

**Методы исследования** – исследование было проведено по двум направлениям: *in vitro* и *in vivo*. прижизненные наблюдения, рентгенологический, морфологический, гематологический, биохимический методы исследования.

**Результаты.** Исследование *in vitro* показало, что использование имплантируемых металлических медицинских изделий в качестве электродов вызывает антимикробный эффект по отношению к различным патогенным микроорганизмам. При этом обнаружено, что величина такого эффекта зависит от времени экспозиции и вида микроорганизма. Определен оптимальный режим воздействия постоянного электрического тока на культуры патогенной микрофлоры равный 150 мкА в течение 2-3 минут. В экспериментах *in vitro* во всех группах животных при введении в костномозговой канал патогенной микрофлоры был получен хронический остеомиелит.

Применение постоянного электрического тока электровоздействия снижает развитие септического процесса в кости и оказывает стимулирующий эффект на остеогенез в ранние сроки проведения.

*Финансовая поддержка: государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А 18-118011190122-5.*

### **ОЦЕНКА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛИРОВАННОГО МАТРИКСА У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ**

Першин В. И.<sup>1,2\*</sup>, Иванова В. О.<sup>1,2</sup>, Кирпичева А. С.<sup>1</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

\*e-mail: bp1995@yandex.ru

Внеклеточный матрикс мозга (ВКМ) является важной структурой, обеспечивающей функционирование клеток мозга и синаптическую пластичность. Предполагается, что ВКМ головного мозга сможет обеспечить репарацию тканей и функциональное восстановление тканей мозга после черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Цель исследования: оценка влияния гидрогеля на основе децеллюлированного ВКМ минипига на изменение клеточного фенотипа ткани мозга мышей при моделировании ЧМТ.

Моделирование черепно-мозговой травмы осуществляли по методике (Ma и соавт., 2019) с использованием свободно падающего груза на оболочку мозга, освобожденную от костей черепа. Приготовление гидрогеля на основе децеллюлированного матрикса мозга выполняли по методике (Simsa et al., 2021) с использованием детергентно-энзиматического подхода. Анализ морфо-функциональных характеристик ткани мозга осуществляли на 7 и 30 сутки после введения гидрогеля. Анализ биосовместимости осуществлялся путем мультиплексного анализа с использованием набора Mouse Cyt Bio-Plex Pro Mouse Cytokine 23-plex (Bio-Rad) спустя 3 суток после введения гидрогеля. Оценка изменения неврологического статуса и поведенческого фенотипа выполнялась с применением тестов: УРПИ, открытое поле, ротарод. Оценка морфологических изменений выполнялась с применением иммуногистохимического окрашивания против белков нестина, даблекортина, MAP-2, Iba1, CD206, TNF- $\alpha$ . Достоверность различий между группами определялась с использованием критерия Краскелла-Уоллиса при  $p < 0,05$ .

Показано, что инъекции гидрогеля на основе децеллюлированного матрикса не вызвала достоверных отличий в уровне провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ ) в сравнении с контрольной группой с инъекцией натрий-фосфатного буфера, восстанавливала показатели двигательной и исследовательской активности, обучения на 30 сутки посттравматического периода.

Таким образом, гидрогель на основе децеллюлированного матрикса мозга не обладает иммуногенными свойствами, но оказывает потенциальное восстановительное действие на поведенческую активность мышей при внутримозговом введении в условиях модели ЧМТ.

*Финансовая поддержка: государственное задание МЗ РФ № 121030100282-6.*

### **ВЛИЯНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК НА АНГИОГЕНЕЗ И МИГРАЦИЮ КЛЕТОК**

Пешкова М. А.<sup>1,2\*</sup>, Ревокатова Д. П.<sup>2</sup>, Смирнова О. А.<sup>2</sup>, Кошелева Н. В.<sup>2,3</sup>, Шпичка А. И.<sup>2,4</sup>, Тимашев П. С.<sup>1,2,4,5</sup>

<sup>1</sup>Научный центр мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Институт регенеративной медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», г. Москва

<sup>4</sup>Химический факультет, МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>5</sup>Научно-технологический парк биомедицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

\*e-mail: peshkova\_m\_a@staff.sechenov.ru

Внеклеточные везикулы играют важную роль в межклеточной коммуникации и привлекают все большее внимание исследователей благодаря своему тераностическому потенциалу. Хотя большинство исследований сосредото-

чено на изучении внеклеточных везикул из биологических жидкостей и кондиционированных сред, существует ряд работ, направленных на изучение везикул, прикрепленных к внеклеточному матриксу, таких как матриксные везикулы, обнаруженные в хрящевой и костной тканях, и матрикс-связанные везикулы (МСВ), связанные с матриксом в мягких тканях. Предыдущие исследования неоднократно демонстрировали благотворное влияние внеклеточных везикул из кондиционированных сред на миграцию клеток и ангиогенез, однако ранее не проводили сравнительного анализа свойств и физиологической активности внеклеточных везикул из кондиционированной среды и матрикса одной и той же культуры клеток, чему посвящено данное исследование.

Внеклеточные везикулы получали из кондиционированной среды и из матрикса культур МСК пупочного канатика человека, характеризовали методами динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопии. Оценку влияния везикул на клеточную миграцию проводили в культуре кератиноцитов HaCaT в тесте «царапина». Ангиогенный потенциал везикул оценивали по формированию тубул сфероидными клетками эндотелия пупочной вены (HUVES) и МСК (1:1), инкапсулированных в ПЭГилированном фибриновом гидрогеле.

Везикулы, полученные как из кондиционированной среды, так и из матрикса, значительно усиливали миграцию кератиноцитов в область раневого дефекта-царапины по сравнению с контрольной группой и способствовали его полному закрытию в течение 24 часов. Оба типа везикул способствовали образованию более разветвленной и длинной сети тубул сфероидными HUVES-МСК, инкапсулированными в гидрогеле, по сравнению с контрольной группой за 3 сут. На 7 сут. в экспериментальной группе с МСВ общая площадь тубул больше, чем в других группах, что свидетельствует о повышенном ангиогенном потенциале МСВ.

Внеклеточные везикулы, полученные из кондиционированной среды и матрикса одной и той же культуры МСК, способны в равной степени усиливать миграцию клеток. При этом ангиогенный потенциал матрикс-связанных везикул выше, чем у везикул, полученных из кондиционированной среды, что является перспективным для дальнейшего использования в решении проблемы васкуляризации тканеинженерных конструкций.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-75-10120.*

#### ДЕЙСТВИЕ БЛОКАТОРОВ ТРАНСПОРТЕРОВ НА ЭПИЛЕПТИФОРМНУЮ АКТИВНОСТЬ И КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ ХЛОРА И ВОДОРОДА В НЕЙРОНАХ СРЕЗОВ ГИППОКАМПА

Пономарева Д. Н.<sup>1,3\*</sup>, Полякова А. П.<sup>2</sup>, Петухова Е. О.<sup>1</sup>, Брежестовский П. Д.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт нейронаук, Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний, Московский физико-технический институт, г. Долгопрудный

<sup>3</sup> Институт системных нейронаук, Университет Экс-Марсель, г. Марсель, Франция

\*e-mail: Ponomareva\_DN@mail.ru

Ионный гомеостаз является важным фактором, обеспечивающим жизнедеятельность организмов. Одним из первых признаков измененного ионного гомеостаза при патологиях является нарушение концентраций ионов хлора ( $\text{Cl}^-$ ) и водорода ( $\text{H}^+$ ), которые приводят к нарушению баланса между возбуждением и торможением в нейронных сетях и возникновению эпилептиформной активности. Из-за важности градиентов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{H}^+$  для функционирования клеток нервной системы, гомеостаз этих ионов строго контролируется. Ключевыми молекулами в регуляции внутриклеточной концентрации  $\text{Cl}^-$  являются транспортеры NKCC1 и KCC2, обеспечивающие перекачку ионов  $\text{Cl}^-$  в нейронах, а также семейства ферментов, карбоангидраз, регулирующие pH клеток.

Целью работы является анализ роли транспортеров KCC2 и NKCC1, а также карбоксиангидраз (КА) в регуляции ионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{H}^+$  в норме и модели эпилепсии *in vitro*. Эксперименты проводили на срезах гиппокампа трансгенных мышей экспрессирующих нейрональный биосенсор  $\text{Cl}^-$  и  $\text{H}^+$  (ClpHensor). Оценивали влияние блокаторов транспортеров KCC2 (VU0240551) и NKCC1 (буметанид), а также блокатора карбоксиангидраз (этоксзоламид) на базовые концентрации ионов  $\text{Cl}^-$  и  $\text{H}^+$ , на их изменение при высокочастотной электрической стимуляции коллатералей Шаффера, а также на эпилептиформную активность в 4-аминопиридиновой (4-AP) модели эпилепсии. Регистрацию изменений внутриклеточной концентрации ионов хлора проводили от популяции нейронов, обеспечивающих оценку средних значений, в дальнейшем обозначаемых как  $[\text{Cl}^-]_{\text{cp}}$ .

В контрольных условиях,  $[\text{Cl}^-]_{\text{cp}}$  в нейронах пирамидного слоя в разных срезах варьировала от 10 до 19 мМ, в среднем  $12.6 \pm 0.7$  мМ ( $n=13$ ). Блокатор KCC2 (VU0240551) в концентрациях 10 и 20 мкМ, соответственно, повышал  $[\text{Cl}^-]_{\text{cp}}$  на  $0.2 \pm 0.02$  мМ ( $n=6$ ) и на  $0.28 \pm 0.01$  мМ ( $n=4$ ). Буметанид (10 мкМ), блокатор транспортера NKCC1, снижал  $[\text{Cl}^-]_{\text{cp}}$  на  $0.48 \pm 0.05$  мМ ( $n=10$ ). При добавлении блокаторов, время восстановления  $[\text{Cl}^-]_{\text{cp}}$  после высокочастотной электрической стимуляции коллатералей Шаффера достоверно не менялось. Блокатор КА, этоксзоламид, в концентрациях 100 и 300 мкМ вызывал закисление, соответственно, на 0.04 и 0.07 единиц pH, при этом  $[\text{Cl}^-]_{\text{cp}}$  достоверно не изменялась. В предварительных экспериментах буметанид, блокатор транспортера NKCC1 (10, 30 и 200 мкМ) достоверно не изменял эпилептиформную активность в 4-AP модели эпилепсии. Блокатор КА, этоксзоламид (300 мкМ) обратимо ингибировал спонтанную и вызванную эпилептиформную активность в срезах гиппокампа трансгенных мышей.

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С БИОГЕНЕЗОМ МИТОХОНДРИЙ, В МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ В ДЕБЮТЕ ОСТРОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА И ПОСЛЕ ДОСТИЖЕНИЯ РЕМИССИИ**

Садовская А. В.<sup>1,2\*</sup>, Петинати Н. А.<sup>1</sup>, Дризе Н. И.<sup>1</sup>, Васильева А. Н.<sup>1</sup>, Алешина О. А.<sup>1</sup>, Паровичникова Е. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, г. Москва

\*e-mail: sadovskaya.sasha@gmail.com

У больных острым лейкозом (ОЛ) изменены мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК), необходимые для поддержания нормального кроветворения. Митохондрии играют центральную роль в клеточной биоэнергетике, биосинтезе и апоптозе. Анализ их метаболизма в МСК пациентов важен для понимания функционирования стромальных клеток при ОЛ.

Цель работы – оценить относительное количество и функциональную активность митохондрий в МСК больных с ОЛ.

МСК выделяли из 3-5 мл костного мозга (КМ), полученного после подписания информированного согласия. КМ пациентов получали в момент диагностических пункций. КМ доноров получали при эксфузии для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Для исследования физиологического статуса МСК анализировали соотношение числа копий митохондриальной ДНК (мтДНК) и ядерной ДНК (ядДНК) с помощью мультиплексной ПЦР в реальном времени в МСК 59 доноров и 34 больных ОЛ (12 острым лимфобластным лейкозом и 21 острым миелоидным лейкозом) в дебюте заболевания и при достижении ремиссии. Изучали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов, участвующих в регуляции митохондриального метаболизма – PGC1A и NFE2L2.

Соотношение мтДНК и яДНК в МСК доноров и пациентов не различалось.

Не было выявлено достоверных различий в экспрессии PGC1A между МСК доноров и больных в дебюте заболевания и после достижения ремиссии. Ген PGC1A играет центральную роль в регуляторной сети митохондриального биогенеза и дыхательной функции. Это свидетельствует о сохранении физиологической функции поддержания биогенеза митохондрий в МСК больных без существенных изменений.

ОУЭ NFE2L2, кодирующего фактора транскрипции Nrf2, уменьшается в дебюте заболевания и достоверно по сравнению с донорами снижается по достижении ремиссии. Nrf2 напрямую активирует митохондриальные факторы транскрипции и участвует в системе контроля качества митохондрий. В том числе Nrf2 – один из основных активаторов системы антиоксидантного ответа клетки. Снижение ОУЭ NFE2L2 может приводить к изменениям в системе митохондриального дыхания и биоэнергетике МСК, пострадавших от химиотерапии. Хотя количество и основной биогенез митохондрий МСК не изменяются при ОЛ, существуют функциональные изменения, которые могут влиять на способность стромы костного мозга поддерживать кроветворение. Антиоксиданты, вероятно, могут улучшить функцию МСК в период ремиссии.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00018.*

**ВРЕМЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТА КАРБАХОЛИНА НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ МИОЦИТОВ**

Токмакова А. Р.<sup>1,\*</sup>, Сибгатуллина Г. В.<sup>1</sup>, Маломуж А. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биофизики и биохимии федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань

<sup>2</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А. Н. Туполева – КАИ, г. Казань

\*e-mail: annna.tok.@gmail.com

Ацетилхолин – основной медиатор в периферической нервной системе, где он, в частности, опосредует нейротрансмиссию в нервно-мышечном контакте. Ацетилхолин не только передаёт возбуждение с нерва на мышцу, но и оказывает так называемое «трофическое» влияние, проявляющееся в поддержании ряда морфо-функциональных свойств мембраны, характерной для зрелого иннервированного мышечного волокна. Недавно было установлено, что ацетилхолин в наномолярных концентрациях способен оказывать трофотропный эффект на эксплантаты ткани скелетной мышцы куриных эмбрионов (Lopatina et al., 2023). Однако влияет ли ацетилхолин на развивающуюся мышечную ткань у млекопитающих на самой ранней стадии онтогенеза (на стадии пролиферации миоцитов) до сих пор оставалось не выясненным. В связи с этим, целью настоящего исследования стала оценка влияния холиномиметика карбахолина (КХ, негидролизуемого аналога ацетилхолина) на пролиферацию первичной культуры миоцитов крысы.

Пролиферацию оценивали по подсчету митотического индекса (МИ) культуры, зафиксированной через 3 и 6 ч после высаживания. Внесение КХ ( $10^{-6}$  М,  $10^{-8}$  М и  $10^{-10}$  М) осуществляли сразу после посева культуры. Для оценки МИ клетки окрашивали 2 % орсеином и фотографировали на камеру Leica DIM IL LED.

Было установлено, что контрольное значение МИ культуры миоцитов через 3 ч культивирования составляет 13,8%. В течение последующих 3 ч МИ падает на треть. В первые 3 часа культивирования присутствие в среде КХ в самой низкой концентрации ( $10^{-10}$  М) оказывало стимулирующий эффект на пролиферацию, тогда как холиномиметик в более высоких концентрациях подобным эффектом не обладал. При шестичасовой инкубации культуры с КХ наблюдалось более выраженное увеличение МИ. При этом прослеживалась определенная дозо-зависимость – чем выше концентрация КХ, тем более ярко выражен эффект. В этой временной точке относительно контроля МИ повысился на 71,3%, на 53,7% и на 31,0% при использовании КХ в концентрациях  $10^{-6}$  М,  $10^{-8}$  М и  $10^{-10}$  М, соответственно.

Таким образом, нами было установлено, что уровень пролиферации первичной культуры миоцитов млекопитающего значительно варьирует даже в пределах небольшого срока культивирования (до 6 часов). При этом холиномиметик способен оказывать стимулирующее влияние на процесс деления миоцитов, однако эффективность данного влияния может проявляться как в микромолярной концентрации, так и в концентрации ниже 1 нмоль/л, в зависимости от времени воздействия.

### **ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ОКАЗЫВАЮТ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЧЕРЕЗ МОДУЛЯЦИЮ R13K/AKT СИГНАЛЬНОГО ПУТИ**

Туровский Е. А.<sup>1</sup>, Варламова Е. Г.<sup>1</sup>, Буров А. А.<sup>2</sup>, Горюнов К. В.<sup>2</sup>, Шевцова Ю. А.<sup>2</sup>, Плотников Е. Ю.<sup>2</sup>, Силачев Д. Н.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Институт биофизики клетки Российской академии наук «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пущино

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства гинекологии и перинатологии имени В. А. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: silachevdn@genebee.msu.ru

Изучение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и их потенциала для терапевтического применения представляет значительный интерес в области медицины. Относительно недавно поменялась парадигма терапевтического использования ММСК. Было показано, что секретируемые ММСК внеклеточные везикулы (ВВ) (экто- и экзосомы) обладают терапевтическими эффектами ММСК и могут использоваться как отдельный вид терапии. ВВ являются одним из основных элементов внеклеточной среды, влияющих на физиологию клеток микроокружения, посредством переноса биологических активных молекул, таких как белки, липиды и нуклеиновые кислоты (ДНК, мРНК, микроРНК). Однако механизмы, лежащие в основе нейропротективного действия ВВ изучены недостаточно. В этом исследовании мы изучали нейропротекторные механизмы ММСК-ВВ.

Мы использовали модели *in vivo* и *in vitro* для изучения нейропротекторных эффектов ММСК-ВВ. В моделях черепно-мозговой травмы головного мозга и неонатальной гипоксии/ишемии было показано, что курсовое интраназальное введение ВВ восстанавливает сенсомоторные функции головного мозга, а также замедляет последующее прогрессирование повреждения ткани головного мозга. Демонстрация нейропротекторных эффектов ВВ на животных моделях послужила веским основанием для дальнейшего изучения основных механизмов, исследования *in vitro* стали ценным инструментом для определения молекулярных и клеточных механизмов, ответственных за наблюдаемые эффекты. Мы использовали первичную нейроглиальную культуру и моделировали кислородно-глюкозную депривацию (ОГД). Было показано, что в модели ОГД, ММСК-ВВ предотвращали кальциевую перегрузку и последующую гибель клеток, как астроцитов, так и нейронов. Тогда как добавление ингибиторов R13K/AKT сигнального пути отменяло нейропротекторные эффекты ВВ. Также мы наблюдали феномен, что в нейроглиальной культуре ММСК-ВВ индуцировали кальциевые осцилляции в астроцитах, связанные с рецептором инозитолтрифосфата (IP3). Наличие кальциевых осцилляций мы связываем с последующим эффектом устойчивости к перегрузке кальцием не только в астроцитах, но и в совместно культивируемых нейронах. Наши результаты показывают, что передача сигналов через R13K/AKT является одним из основных путей в ММСК-ВВ-опосредованной защите нервных клеток, подвергающихся ишемическому воздействию. Компоненты этого пути были идентифицированы среди наиболее обогащенных категорий в протеоме ММСК-ВВ.

В целом, данное исследование подчеркивает потенциал ММСК-ВВ в качестве многообещающей терапии острых патологических состояний головного мозга и дает представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе их защитных эффектов в нервных клетках.

*Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № 121032500125-6.*

**КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ПАРАМЕТРАМИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ СТУДЕНТОВ И ЧАСТОТОЙ ПОТРЕБЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ**

Ханферьян Р. А.\*, Гейко Е. Г., Снегирева Т. Г., Скальный В. В., Косцова Н. Г., Колинко Н. Г., Радыш И. В.

*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,  
г. Москва*

\*e-mail: khanfer1949@gmail.com

**Введение.** Молоко и молочные продукты являются важным компонентом сбалансированного рациона питания. Дефицит молока и молочных продуктов питания способствует нарушению основных показателей физического здоровья различных возрастных групп населения. **Целью настоящего исследования** являлся анализ частоты потребления различных групп молочных продуктов студентами

**Методы исследования.** В исследовании приняло участие 388 студентов медицинского института РУДН (185 мужского и 203 женского пола, средний возраст был 20,4±2,2 и 21,9±1,7 лет, соответственно). Частоту потребления различных групп молочных продуктов изучали с помощью модифицированной анкеты частотного потребления продуктов.

**Результаты.** Анкетированием установлено, что около 16 % опрошенных практически не употребляли молоко, примерно треть – творог, 22 % – натуральные кисломолочные продукты и 18 % – кисломолочные продукты с различными наполнителями; сыры твердых сортов и рассольные сыры не употребляет 9 % и 26 % респондентов, соответственно. Ежедневно пьют молоко 11 % анкетированных, 5 % ежедневно употребляют творог, 4 % и 1 % – кисломолочные продукты, натуральные и с наполнителями, твердый сыр – 4 %. Выявлены гендерные различия в особенностях потребительских предпочтений. Студентки реже употребляют сливки, сметану, мягкий сыр, молоко. Исследование антропометрических параметров показало, что среди девушек распространенность лиц с избыточной массой тела была выше и составила 25 % (n=50), чем среди юношей – 19 % (n=35). Выявлена обратная умеренная связь между ежедневным употреблением молока и массой тела и между употреблением молока и индексом массы тела (ИМТ), ( $r = -0,61$  и  $r = -0,65$ , соответственно). Среди юношей не было отмечено студентов со сниженной массой тела, однако доля девушек с ИМТ менее 18 находилась на уровне 5 % (n=10)

**Заключение.** Среди студентов выявлено недостаточное потребление молока и молочных продуктов, отмечена взаимосвязь между частотой их потребления и некоторыми показателями физического развития.

**ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ НА АКТИВАЦИЮ ФАКТОРА X КОМПЛЕКСОМ ВНУТРЕННЕЙ ТЕНАЗЫ**

Чабин И. А.<sup>1,\*</sup>, Подоплелова Н. А.<sup>1,2</sup>, Пантелеев М. А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Физический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: i.a.chabin@ya.ru

Эриптоз – запрограммированная гибель эритроцитов интенсивно изучается в течение последних десятилетий. Основными признаками эриптоза принято выделять нарушение асимметрии мембраны (выставление фосфатидилсерина (ФС)), сморщивание клетки и везикуляцию. Но его механизмы остаются до конца неизученными. Считается, что ряд заболеваний ассоциирован с усиленным эриптозом, например, эритроцитопатии, почечная недостаточность, сахарный диабет, и они же сопряжены с риском тромбоза. В этой работе мы исследовали возможность эриптогенных эритроцитов поддерживать активацию фактора X комплексом факторов VIIIa и IXa (внутренней теназой) как пример мембранно-зависимой реакции свёртывания крови.

Эритроциты были выделены из цельной крови посредством центрифугирования и последующим отмыванием. Письменное информирование согласие было получено от всех здоровых доноров. Эриптоз эритроцитов стимулировался при помощи РМА или кальциевого ионофора A23187. Для детекции ФС на поверхности эритроцитов использовалась проточная цитометрия с аннексином V-AF647, и/или с C<sub>2</sub>-фрагментом лактадхерина. Для характеристики работы внутренней теназы смесь факторов (VIIIa, IXa и X) инкубировалась в течение 2 минут, после чего активация останавливалась добавлением ЭДТА. Количество наработанного Xa определялось по расщеплению S-2765.

При стимуляции эриптоза детектированы два типа эриптогенных эритроцитов – те, которые связывали только лактадхерин (более чувствительный маркер ФС) (Лдх+Анн-), и те, которые связывали и лактадхерин, и аннексин V (Лдх+Анн+). Причём, процент первых уменьшался, а вторых рос со временем (суммарный процент обоих субпопуляций оставался стабильным). В тесте активации фактора X эти типы эритроцитов имели разную активность в пересчёте на одну клетку, активность Лдх+Анн- была в 10 раз меньше, чем активность Лдх+Анн+. Активность в таком же тесте одного аннексин-положительного тромбоцита была всего в 2 раза больше, чем активность Лдх+Анн- эритроцита.

Для оценки эриптогенных эритроцитов и их описания необходимо совместное использование лактадхерина и аннексина в цитометрических тестах. Эритроциты способны поддерживать мембранно-зависимые реакции свёр-

тивания крови с активностью, как минимум, сравнимой с активностью прокоагулянтных тромбоцитов. Принимая во внимание большое количество эритроцитов в кровотоке, необходимо учитывать их вклад в общий потенциал поддержания мембранно-зависимых реакций свёртывания крови.

*Финансовая поддержка: фонд «Наука – детям».*

### **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЕ И СЕНОМОРФИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННОГО АНТИОКСИДАНТА SKQBERB В МОДЕЛИ ХРОНОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ МИОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА MB135**

Челомбитко М. А.<sup>1\*</sup>, Моргунова Г. В.<sup>2</sup>, Строчкова Н. Ю.<sup>2</sup>, Лямзаев К. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва*

<sup>2</sup>*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: chelombitko\_ma@rgnkc.ru

Важную роль в старении организма играет старение клеток (cell senescence), одним из проявлений которого является развитие ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP). Для продления жизни модельным животным в настоящее время предлагается использовать сенолитические и сеноморфические препараты, которые избирательно убивают клетки с SASP или уменьшают его проявление. Ранее было показано, что митохондриально-направленные соединения проявляют геропротекторные свойства в моделях *in vitro* и *in vivo*. SkQVerb на основе берберина и пластохинона может обладать более высоким геропротекторным потенциалом по сравнению с ранее исследуемыми митохондриально-направленными соединениями. В данной работе мы изучили геропротекторные и сеноморфические свойства SkQVerb.

Исследование проводили на нормальных иммортализованных миобластах человека MB135. Клетки культивировали с добавлением SkQVerb в концентрациях 4 нМ, 20 нМ и 100 нМ. Через 1 и 4 недели проводили выявление ассоциированной со старением β-галактозидазы (β-гал) и определение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также оценку содержания белков p21, pRb, LC3I и LC3II.

В 4-недельной культуре проявилась окраска β-гал (60 % клеток), увеличилась по сравнению с 1-недельной культурой концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в среде культивирования, повысилось содержание p21, снизилось соотношение LC3II/LC3I и содержание pRb. Это свидетельствует о появлении признаков старения клеток и SASP. Обработка клеток SkQVerb в концентрации 20 нМ приводила к двукратному снижению процента β-гал-положительных клеток и снижению содержания цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8. Таким образом, результаты нашей работы указывают на потенциальные геропротекторный и сеноморфический эффекты SkQVerb.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-14-00061.*

### **ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКА НА ПОВЕДЕНИЕ И ИММУННЫЙ СТАТУС МЫШЕЙ С АНТИБИОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИСБАКТЕРИОЗОМ**

Чернова М. А.<sup>1\*</sup>, Коломина Е. С.<sup>1</sup>, Васильева Е. А.<sup>1,2</sup>, Щелчкова Н. А.<sup>1,2</sup>, Кузьмина Д. М.<sup>1,2</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород*

<sup>2</sup>*Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\*e-mail: masha-200013@bk.ru

Микробиом кишечника оказывает большое влияние на функционирование организма. Особый интерес вызывает восходящее воздействие микробиома на центральную нервную систему, которое может проявляться изменением поведения. Кроме того, кишечные бактерии способны взаимодействовать с иммунной системой организма и модулировать защитные реакции.

**Цель исследования:** изучить влияние введения комплексного пробиотика на поведение и иммунный статус мышей на фоне антибиотик-индуцированного дисбактериоза.

**Материалы и методы.** Моделирование кишечного дисбактериоза (Ху и др., 2021) осуществлялось заменой питьевой воды на водный коктейль антибиотиков широкого спектра действия (Chu и др., 2019) в течение 2 недель. Поведенческое фенотипирование животных выполнялось после 4 недель лечения пробиотиком на фоне продолжающейся антибиотикотерапии (спустя 6 недель с начала эксперимента). Для изучения поведения и когнитивных функций животных использовались тесты: объектное распознавание, пространственное ориентирование в Т-образном лабиринте, тест «Угасание страха», формирование условного рефлекса пассивного избегания. Определение в сыворотке крови показателей иммунного статуса проводилось методом мультиплексного анализа. В работе использовался коммерческий набор для определения цитокинов мышей и крыс Bio-Plex Pro Cytokine, Chemokine, and Growth Factor (Bio-Rad, USA). Полученные с помощью мультиплексного флуоресцентного анализатора MAGPIX Merck (Millipore, США) результаты обрабатывались с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. Досто-



верность различий между группами определялась с использованием критерия Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Применение пробиотика на фоне хронического дисбактериоза в течение 4 недель восстанавливало нарушенную ассоциативную память, положительно влияло на пространственную память, процессы угасания рефлекса страха и не оказывало влияния на формирование условного рефлекса пассивного избегания, приводило к снижению воспалительных процессов, что отражалось в снижении уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF $\alpha$ , IL-6, MIP1 $\alpha$ ). Также снижались концентрации ответственного за дифференцировку и созревание макрофагов GM-CSF в сыворотке крови.

**Заключение.** Хронический дисбиоз вызывает нарушение когнитивных процессов, а применение пробиотика нивелирует отрицательное действие дисбиоза на поведение. Одним из механизмов нейротропного действия пробиотика может быть его положительное действие на иммунный статус.

*Финансовая поддержка: государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А20-120022590145-1.*

### **НАРУШЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ И ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ В СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ КРОВЕТВОРНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ**

Шипунова И. Н., Дорофеева А. И.\*, Лучкин А. В., Фидарова З. Т., Михайлова Е. А.

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: dorofeyeva.alyona@gmail.com

Апластическая анемия (АА) характеризуется панцитопенией и аплазией костного мозга (КМ). По степени выраженности цитопении выделяют три формы АА: нетяжелая АА (НАА), тяжелая АА (ТАА) и сверттяжелая АА. Аплазия КМ при АА имеет аутоиммунную природу. Но патогенез АА может включать нарушение функций кроветворного микроокружения. В присутствии сыворотки больных АА стромальные предшественники – мультипотентные мезенхимные клетки (ММСК) здоровых доноров – пролиферируют достоверно хуже, чем в среде с сывороткой доноров. Возможно, присутствие ингибиторов или нехватка ростовых факторов в сыворотке крови больных АА влияет на физиологию ММСК.

Целью данной работы был функциональный анализ ММСК больных АА. Изучали время удвоения популяции (ВУП), суммарную клеточную продукцию (СКП) и уровень экспрессии некоторых генов в ММСК больных НАА и ТАА.

Исследование включало 22 больных НАА, 16 больных ТАА в дебюте заболевания и 19 здоровых доноров. После подписания информированного согласия из образцов КМ больных и доноров выделяли ММСК и культивировали по стандартной методике. Определяли ВУП, СКП за 3 пассажа и относительный уровень экспрессии генов (ОУЭ) методом ОТ-ПЦР в реальном времени. Значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

СКП ММСК больных НАА и ТАА не отличается от донорской, значит, пролиферативный потенциал стромальных предшественников при АА сохранен. Но ВУП ММСК из КМ больных НАА выше, чем у доноров ( $5,9 \pm 0,8$  и  $3,8 \pm 0,5$ , соответственно), что отражает нарушение пролиферации ММСК у больных НАА. Хотя различий в ОУЭ генов ростовых факторов (*FGF2*, *TGFB1*, *TGFB2*, *VEGFA*) в ММСК больных не обнаружено, выявлено повышение экспрессии генов рецепторов к ростовым факторам в ММСК больных НАА (*FGFR1*, *FGFR2*, *PDGFRA*, *PDGFRB*) и ТАА (*FGFR1*, *PDGFRB*) по сравнению с ММСК доноров.

Активация экспрессии генов рецепторов к ростовым факторам в ММСК больных НАА и ТАА может быть связана с нехваткой ростовых факторов в сыворотке больных. Ростовые факторы выделяются кроветворными клетками, количество которых у больных АА резко снижено. Угнетение пролиферации ММСК больных указывает на физиологические нарушения в стромальном микроокружении при АА.

Изменения ММСК больных НАА более выражены в сравнении с клетками больных ТАА, что указывает на различия в патогенезе этих форм.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00018.*

### **ЭКСПРЕССИЯ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ У МЫШЕЙ**

Щелчкова Н. А.<sup>1,2\*</sup>, Кузьмина Д. М.<sup>1,2</sup>, Архипова Е. В.<sup>1</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

\*e-mail: shchelchkova@mail.ru

Микробиом толстого кишечника, как продуцент малых активных молекул, играет большую роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе и ЦНС. Особый интерес направлен на изучение модуляции сигнальных путей

оси микробиота-кишечник-мозг в норме и при нарушении функционального состояния микробиома.

**Цель исследования:** изучить экспрессию нейроспецифических белков в ткани головного мозга у мышей с экспериментальным дисбактериозом.

**Материалы и методы.** Самцы половозрелых мышей линии C57Bl/6, n=20 были разделены на интактную группу (n=10) и группу животных с дисбактериозом, индуцированным приемом антибиотиков (n=10). Моделирование кишечного дисбактериоза осуществлялось заменой питьевой воды на водный коктейль антибиотиков (Chu и др., 2019) в течение 2 недель. Эвтаназия проводилась методом декапитации. В исследовании использовали левое полушарие головного мозга мыши. Ткань гомогенизировали в PBS при 4°C в соотношении 1:1 и центрифугировали. Содержания нейроспецифических белков в супернатантах проводили методом иммуоферментного анализа наборами Cloud-Clone, Китай. Определяли BDNF, NSE, GDNF, S100. Нормирование результатов проводили по содержанию белка в супернатантах. Достоверность различий между группами определялась с использованием критерия Манна-Уитни при p<0,05.

**Результаты.** Показано, что хронический дисбактериоз в толстом кишечнике не влияет на содержание нейротрофического фактора BDNF в ткани головного мозга. Аналогичная динамика обнаружена и для фермента нейроспецифической энolahзы (NSE). У интактных животных его концентрация составила 1551,62±77,21 pg/ml, а при дисбактериозе – 1601,17±98,27 pg/ml. Однако стойкий дисбактериоз приводил к статистически значимому уменьшению количества глиального нейротрофического фактора (GDNF), отвечающего за жизнеспособность нейронов (203,26±12,35 pg/ml относительно его концентрации в интактной группе 303,73±24,93 pg/ml). Анализ содержания белка S100 также выявил достоверно низкие значения в гомогенате мозга мышей с экспериментальным дисбактериозом по сравнению с группой интактных мышей (468,73±9,09 pg/ml и 417,88±4,99 pg/ml, соответственно).

**Заключение.** Хроническое нарушение нормальной микрофлоры толстого кишечника не влияло на экспрессию BDNF и NSE, но вызывало достоверное снижение концентрации GDNF и S100, что свидетельствовало о подавлении функциональной активности глиоцитов головного мозга у мышей на фоне стойкого кишечного дисбактериоза.

*Финансовая поддержка: государственное задание № АААА-А20-120022590145-1.*

#### МЕТОД МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ УРОВНЕЙ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ОТВЕТ НА КОРОТКИЙ ЗРИТЕЛЬНЫЙ СТИМУЛ

Яковлев А. Н.<sup>1,2,3\*</sup>, Грицкова А. В.<sup>4</sup>, Ублинский М. В.<sup>1,2</sup>, Манжурцев А. В.<sup>1,2,4</sup>,  
Меньшиков П. Е.<sup>3</sup>, Ахадов Т. А.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, г. Москва

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, г. Москва

<sup>4</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: yakovlevalekcej@bk.ru

Настоящая работа посвящена поиску быстрых изменений уровня основных нейромедиаторов головного мозга – γ-аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат (Glu), в ответ на зрительную стимуляцию. Для этого использовали методы магнитно-резонансной спектроскопии и томографии на 3 Т МР сканнере Philips Achieva dStream (НДХиТ, г. Москва). Мы получили фМРТ данные и МР спектры в активированной области зрительной коры у 61 испытуемых. Стимуляция производилась путем трехсекундного предъявления изображения мерцающей (с частотой 8 Гц) шахматной доски, повторяющегося с периодом 13.5/21 с (для ГАМК и глутамата, соответственно). По данным МРС была получена динамика концентраций метаболитов, ширина и высота резонансных линий с временным разрешением до 2 с. По изменениям ширины линии и высоты сигналов NAA и Cr определяли BOLD-эффект, и в рамках одного измерения исследовали соответствие с динамикой ГАМК и глутамата. В ответ на стимуляцию обнаружили статистически значимое увеличение глутамата на 1с (+12 %) и ГАМК на 3.1-4.6с (+4-5 %) после начала предъявления стимула. Динамики ширины и высот резонансных линий Cr и NAA коррелируют со стандартной гемодинамической кривой. Максимальные изменения ширины и высот резонансных линий находится в диапазоне 1.2-1.5 % (q<0.05) в абсолютном выражении и достигаются к 6-й секунде после предъявления стимула. Корреляции между уровнями ГАМК, глутамата и показателями BOLD-ответа (как по данным МРС, так и по фМРТ) не наблюдается. Изменение уровней нейромедиаторов под влиянием короткого стимула скорее всего обусловлено их выбросом из везикул, а последующее снижение к исходному уровню характеризуется обратной упаковкой в везикулы. Таким образом, в настоящей работе впервые оценены локальные уровни возбуждения и торможения в зрительной коре головного мозга при стимуляции мерцающей шахматной доской путем оценки непосредственно выпущенного из везикул количества нейромедиаторов.

**Симпозиум Физиология иммунной системы  
(памяти Р. Б. Цынкаловского. 100 лет со дня рождения)**

**МИКРОБИОМ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА И ИХ СИСТЕМНЫХ  
ЭФФЕКТАХ**

Балмасова И. П.\*, Царев В. Н., Арутюнов С. Д.

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, г. Москва

\*e-mail: iri.balm@mail.ru

**Введение.** В настоящее время не вызывает сомнения факт взаимосвязи заболеваний пародонта с рядом заболеваний системного характера, в частности, с сахарным диабетом типа 2. Имеются также данные о том, что в основе взаимосвязи между этими заболеваниями лежат особенности микробиома полости рта, в частности наличие в его составе пародонтопатогенных бактерий. В связи с этим целью данного исследования служило определение представительства разных таксономических категорий пародонтопатогенных и комменсальных бактерий с выявлением метаболических и других особенностей микробиома зубодесневой борозды.

**Методы исследования.** Исследованию подвергался микробиом поддесневой зубодесневой бляшки 46 человек, среди которых было 15 пациентов с хроническим пародонтитом средней тяжести (группа ХП), 15 пациентов с ассоциацией хронического пародонтита средней тяжести и компенсированного сахарного диабета типа 2 (группа ХП+СД2), 16 клинически здоровых лиц (группа ЗЛ). Исследование проводилось методом секвенирования гена 16S рРНК и секвенирования методом дробовика пулированных образцов из каждой группы исследования. Соотношение мужчин и женщин в группах исследования не имело статистических различий; средний возраст испытуемых колебался от  $53,9 \pm 7,3$  лет до  $54,3 \pm 7,2$  лет соответственно.

**Результаты.** Анализ метагеномных данных показал, что альфа-разнообразие микробиома в группе ХП+СД2 было увеличено по сравнению с таковым в других группах. Были установлены биомаркеры микробиомов в каждой группе. В обеих группах пациентов с хроническим пародонтитом было отмечено преобладание представителей семейства *Porphyromonadaceae* в отличие от группы ЗЛ, в то же время между группами ХП и ХП+СД2 отмечено различие по содержанию бактерий семейств *Veillonellaceae* (выше в группе ХП) и *Neisseriaceae* (ниже в группе ХП). Кроме того, особенность группы пациентов ХП+СД2 характеризовалась более низкой частотой регистрации бактерий семейств *Streptococcae* / *Pasteurellaceae* и более высокой – семейства *Leptotrichiaceae*. Были отмечены достоверные различия по родовому и видовому составу бактериального микробиома в группах исследования.

**Заключение.** Результаты показывали, что у пациентов с хроническим пародонтитом, ассоциированным с сахарным диабетом 2 типа, существуют специфические особенности поддесневого микробиома, которые могут в значительной степени влиять на способы его коррекции.

**КЛАСТЕРИЗАЦИЯ КАК НЕОБХОДИМАЯ ЧАСТЬ АКТИВАЦИИ ТИРОЗИНКИНАЗНЫХ  
РЕЦЕПТОРОВ**

Болдова А. Е.<sup>1\*</sup>, Хамитов Д. Р., Григорова И. Л.<sup>2</sup>, Нечипуренко Д. Ю.<sup>1,3</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт трансляционной медицины, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, г. Москва

\*e-mail: boldova.ae14@physics.msu.ru

Многие клетки иммунной системы, а также тромбоциты крови, переходят в активированное состояние при лигировании ассоциированных с тирозинкиназами рецепторов, для полноценной сигнализации от которых необходимо образование кластеров. Необходимая для кластеризации диффузия рецепторов зависит от многих параметров, таких как фосфолипидный состав мембраны, «заякоренных» мембранных белков, наличия актинового цитоскелета в примембранной области. Кластеризация может быть лиганд-индуцированной, что ярко выражено для адгезионных рецепторов, но также она может происходить в результате изменения локального окружения рецептора и облегчения его диффузии. Понимание механизмов начальных стадий активации позволит предсказывать и регулировать разнообразные клеточные процессы.

Целью настоящей работы является разработка достоверной компьютерной модели, предсказывающей движение и состояние отдельных рецепторов в процессе активации.

Была разработана стохастическая двумерная компьютерная модель, описывающая динамику диффузии, кластеризации и фосфорилирования рецепторов GPVI тромбоцитов на участке плазматической мембраны. Каждый рецептор моделировался как точечный объект, способный диффундировать в произвольном направлении в единицу времени. Расчёт нового положения элементов производился итеративно на основании данных о их положении в предыдущий момент времени. Параметры модели были подобраны на основе известных экспериментальных данных.

В основе модели лежит предположение, что каждый из рецепторов движется внутри отдельного липидного рафта и может находиться активированном (фосфорилированном) и неактивированном (дефосфорилированном) состояниях. Фосфорилирование рецепторов происходит при их димеризации (в том числе за счет связывания с мультвалентным активатором). В рамках модели предполагается, что в стационарном состоянии диффузия рецепторов ограничена за счет прилежащего к мембране цитоскелета. При активации рецептора запускается каскад реакций, приводящий к локальной деполимеризации цитоскелета. В результате скорость диффузии рецепторов увеличивается, позволяя им чаще сталкиваться и активировать близлежащие рецепторы. Построенная модель согласуется с известными экспериментальными данными, описывающими распределение тромбоцитарных рецепторов GPVI при активации коллагеном III типа.

Таким образом, впервые была построена стохастическая модель подобного типа, описывающая динамику отдельных рецепторов с учетом локальных изменений плотности прилежащего к мембране цитоскелета.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-44-00082.*

## **НОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК**

Кутукова Н. А.\*, Шамова О. В., Полевщиков А. В.

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: i\_n\_a\_777@mail.ru

Тучные клетки (ТК) являются компонентом нейро-мастоцитарных единиц, участвующих как в нервной, так и гуморальной регуляции. Способность парасимпатической системы оказывать локальное действие на клетки иммунной системы, связываясь с  $\alpha 7$ -никотиновым рецептором ацетилхолина (нАХР), хорошо известна. Целью работы была оценка влияния ацетилхолина (АХ) и его аналогов на секреторную функцию ТК.

Источником ТК служили клетки перитонеального экссудата мышей (ПТК). Дегрануляцию ПТК индуцировали антителами против мышиного IgE ( $\alpha$ IgE). Изучали реакции ПТК в ответ на действие АХ, ацетилтиохолина (АТХ) и карбахола (КХ) через 2-30 мин после внесения холиномиметиков. Для ингибиции их связывания с нАХР использовали селективный блокатор  $\alpha$ -бунгаротоксин. Воздействие холиномиметиков на уровень спонтанной и индуцированной  $\alpha$ IgE дегрануляции оценивали по степени высвобождения гистамина (метод Шора) и  $\beta$ -гексозаминидазы (по расщеплению хромогенного субстрата).

АХ и КХ в диапазоне концентраций  $10^{-5}$ - $10^{-11}$ М дозозависимо повышали выброс гистамина и  $\beta$ -гексозаминидазы на 5-25 % ( $p < 0,05$ ). Эффект также зависел от времени экспозиции и был более выражен при коротких сроках. В случае индуцированной  $\alpha$ IgE дегрануляции АХ, напротив, понижал секрецию на 20-30 % ( $p < 0,05$ ). Тормозящее влияние ослаблялось при снижении концентрации АХ и по мере продления инкубации. Максимальный ингибирующий эффект наблюдался спустя 5 мин инкубации при концентрации  $10^{-4}$  М. Супрессивное действие аналогов АХ, устойчивых к эффектам АХ-эстеразы, было более длительным и отмечалось через 5-30 мин инкубации. АТХ и КХ также ингибировали индуцированную  $\alpha$ IgE дегрануляцию ПТК, снижая выброс гистамина и  $\beta$ -гексозаминидазы на 20-35 %. При этом  $\alpha$ -бунгаротоксин полностью отменял ингибирующий эффект холиномиметиков в случае индуцированной  $\alpha$ IgE дегрануляции.

Полученные результаты указывают на двунаправленное действие АХ, который активируют нестимулированные ПТК, но тормозит вызванную  $\alpha$ IgE дегрануляцию ПТК. Действие АХ и его миметиков реализуются через  $\alpha 7$ -нАХР, на что указывает блокада их эффектов  $\alpha$ -бунгаротоксином. Выраженные эффекты холиномиметиков при коротких сроках инкубации с ТК (2-5 мин) по сравнению с более длительными сроками (15-30 мин) подтверждают, что эффекты в нейро-мастоцитарной единице уникальным образом объединяют краткосрочный характер нервной регуляции с длительным характером ответа клеток воспаления, что может иметь важное значение в ходе нервной регуляции острого и хронического воспаления и иммунного ответа.

## **РОЛЬ $\gamma\delta$ Т ЛИМФОЦИТОВ В ОТВЕТЕ В-1 КЛЕТОК НА Т-НЕЗАВИСИМЫЕ АНТИГЕНЫ ВТОРОГО ТИПА**

Свитич О. А.\*, Снегирева Н. А., Дьяков И. Н.

*ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, г. Москва*

\*e-mail: svitichoa@yandex.ru

Введение. Изучение роли  $\gamma\delta$ Т клеток в продукции IgM и IgA В-1 лимфоцитами в слизистой оболочке кишечника является весьма актуальной задачей в области фундаментальной иммунологии. Известно, что В-1 и  $\gamma\delta$ Т лимфоциты являются клетками первой линии защиты. Имеется множество сведений об участии каждой из этих субпопуляций клеток в инфекционных и аутоиммунных воспалительных процессах, где они выступают и в качестве эффекторов (агонистов), и в качестве супрессоров/регуляторов. Но все же функциональная активность этих клеток во многом остается слабо изученной.

Целью настоящей работы является изучение экспрессии и продукции IgM и IgA В-1 клетками в ответ на ТН-2 антигены в присутствии  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов.

Методы исследования. Выделяли клетки из брюшной (перитонеальной) полости с помощью магнитных бус (Miltenyi, Германия). Для оценки экспрессии генов тяжелых цепей IgM и IgA в В-1 лимфоцитах, из клеток выделяли общую РНК, для получения кДНК исследуемых генов использовали «ОТ-1» (Синтол, Россия), далее метод ПЦР-РВ («Набор реактивов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I»). Определяли уровень IL-10 в супернатантах из экспериментов по совместному культивированию В-1 клеток брюшной полости с  $\gamma\delta$ Т клетками в присутствии и в отсутствие Декстрана. Концентрацию цитокина определяли методом твердофазного ИФА с помощью диагностической тест-системы (BioSource, Бельгия).

Результаты. В результате было получено, что через 4 суток совместной инкубации  $\gamma\delta$ Т лимфоциты угнетают способность В-1 клеток продуцировать образование IgM в ответ на ТН-2 антигены. Этот эффект исчезает на 7-е сутки. IgA-продуцирующие клетки не образуются при совместном культивировании  $\gamma\delta$ Т лимфоцитов с В-1 клетками. Индукция мРНК тяжелой цепи IgM и IgA в В-1 лимфоцитах при ответе на ТН-2 антиген Декстран снижается в присутствии  $\gamma\delta$ Т лимфоцитов. Совместное культивирование с  $\gamma\delta$ Т клетками приводит к усилению выработки IL-10 В-1 клетками мыши, что может быть причиной угнетения иммунного ответа.

Заключение. Выявленная супрессорная активность  $\gamma\delta$ Т лимфоцитов может быть обусловлена усилением под их действием продукции ИЛ-10 В-1 лимфоцитами. В связи с этим нельзя исключать, что результатом воздействия  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов может быть дифференцировка В-1 лимфоцитов по пути образования В-регуляторных лимфоцитов, продуцентов ИЛ-10.

### ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА ЦИТОКИНОВ И ХЕМОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ И ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ: РОЛЬ РЕЦЕПТОРОВ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ $H_3/H_4$ ТИПА

Ханферьян Р. А.<sup>1\*</sup>, Радыш И. В.<sup>1</sup>, Мильченко Н. О.<sup>2</sup>, Шадрин Ю. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва

<sup>2</sup>ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар

\*e-mail: khanfer1949@gmail.com

**Введение.** Гистамин-классический медиатор воспалительных процессов не только в периферических тканях, но и играет важную роль в качестве нейромедиатора, которому присущи многие физиологические функции. В течение последних трех десятилетий большое развитие получили исследования по гистаминергической регуляции иммунных и метаболических процессов, что стало возможным в связи с открытием и идентификацией  $H_3$  и  $H_4$  типов гистаминовых рецепторов. Указанные типы рецепторов имеют значительное сходство, и их гомология составляет до 58%. Целью исследования было изучение роли  $H_3$  и  $H_4$  типов гистаминовых рецепторов в регуляции синтеза и секреции цитокинов и хемокинов мононуклеарными и дендритными клетками здоровых лиц.

**Методы исследования.** Мононуклеары периферической крови (МПК) и дендритные клетки (ДК), индуцированные путем культивирования МПК 6 практически здоровых доноров, культивировали в присутствии гистамина и Ципроксифана (Ciproxifan) – специфический антагонист гистаминовых рецепторов  $H_3/H_4$  в конечных концентрациях  $10^{-5}$ - $10^{-8}$ М. Концентрации цитокинов и хемокинов в супернатанте клеточных культур определяли с использованием мультиплексного анализа по технологии Luminex xMAP.

**Результаты.** Культивирование МПК с антагонистом  $H_3/H_4$ -рецепторов значительно повышало секрецию IL-1, -4, -13, -18, -27, IL1 $\alpha$  и IP-10 ( $p < 0,05$ ) и ингибировало секрецию многих хемо- и цитокинов, SCF, GM-CSF, LIF, IL-2, -5, -6, -7, -9, -15, -31. В культуре ДК ципроксифан значительно повышал секрецию SCF, GM-CSF, IL1- $\alpha$  и IL-5 и подавлял продукцию IL-2, -6, -15 и LIF ( $p < 0,05$ ). Исследованиями также установлено, что *in vitro* культивирование МПК и ДК с антагонистом гистаминовых рецепторов  $H_3/H_4$  типа по-разному влияет на синтез основных хемокинов (Eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , GRO- $\alpha$ , IL-8). Так, в культуре ДК секреция RANTES, GRO- $\alpha$  снижалась на 20 и 40% соответственно, в то время как секреция MIP-1 $\beta$  практически не изменялась, в то время как секреция MCP-1 в 4 раза увеличивалась. В культурах МПК же достоверно увеличился синтез и секреция Eotaxin, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , GRO- $\alpha$ , IL-8 ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Гистамин – один из иммунорегуляторных факторов, участвующих в регуляции синтеза цитокинов и хемокинов, посредством влияния на гистаминовые рецепторы  $H_3/H_4$  типа, которые играют важную роль в регуляции секреции иммунных медиаторов как МПК, так и ДК. Блокада  $H_3/H_4$  рецепторов по-разному модулирует синтез цитокинов и хемокинов указанными иммунными клетками.

### ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ КАК КОМПОНЕНТ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ СПЕРМАТОГЕНЕЗА

Храмцова Ю. С.\*, Арташян О. С.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

\*e-mail: hramtsova15@mail.ru

В области изучения иммунологического контроля за функционированием мужской репродуктивной системы остается множество вопросов. Тучные клетки (ТК) участвуют в регуляции ее функций в норме, но могут быть

причиной различных отклонений, приводящих к развитию патологий. Неоднозначность роли ТК в процессах сперматогенеза обуславливает необходимость их более детального изучения в органах половой системы при разных состояниях.

В работе на крысах-самцах линии Вистар проведена оценка сперматогенеза и морфофункциональных параметров ТК (количество, дегрануляционная и синтетическая активности, степень зрелости гранул) в разных органах половой системы в норме (на разных этапах постнатального онтогенеза) и при действии различных факторов (высокая температура (ВТ) и острая травма семенника (ТТ)).

Показано, что ТК в норме присутствуют во всех органах половой системы (семенники, придатки, семенные пузырьки) на всех этапах постнатального онтогенеза. Состояние ТК изменяется сопряжённо с возрастными изменениями параметров самих органов, что позволяет сделать вывод об их регуляторной роли. В старческом возрасте созревание ТК в семенниках практически прекращается что, вероятно, обуславливает уменьшение их регулирующего влияния на сперматогенез, который угнетается. При изучении действия ВТ показано, что температура приводит к активации ТК в половых органах, даже если воздействие является однократным, а хроническое воздействие ВТ вызывает и их миграцию сюда извне. Увеличение количества ТК и их усиленная дегрануляция являются важными факторами, которые приводят к изменениям параметров микроокружения сперматогенеза, что в итоге может вызвать термоиндуцированное мужское бесплодие. При травме семенника на ранних сроках в нем увеличивается количество ТК и их функциональная активность, что сопряжено с угнетением сперматогенеза. В свою очередь, снижение активности ТК во время повреждения препаратом кетотифен через стабилизацию мембран, способствует репаративной регенерации семенника, на что указывают рост числа нормальных сперматогоний, являющихся пролиферативным пулом для всех последующих стадий сперматогенеза, и значительное увеличение числа функционирующих канальцев.

Таким образом, ТК являются необходимым звеном в регуляции сперматогенеза на всех этапах онтогенеза, однако увеличение их влияния на функциональные клетки семенника при действии различных факторов приводит к угнетению процессов сперматогенеза.

*Финансовая поддержка: ГЗ ИИФ УрО РАН, проект № 122020900136-4.*

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МИКРООКРУЖЕНИЯ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ**

Юшков Б. Г.\*

*ФГБУН Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург*

\*e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru

Считается, что активность стволовых клеток (СК) подлежит не клеточно-автономной регуляции из локального микроокружения или “ниши”. Она обеспечивает стабильное окружение стволовой клетки, контролирует вступление стволовой клетки в дифференцировку, поддерживает СК в состоянии покоя, т.е. в недифференцированном состоянии, контролирует самообновление СК, молекулы внеклеточного матрикса и адгезии защищают СК и др. Физиологически ниша, в которой находятся СК, состоит из различных тканевых компонентов, клеточных популяций и растворимых факторов, которые жестко регулируют поведение МСК. В ее формировании существенную роль играет иммунная система. Иммунные клетки, такие как макрофаги, эозинофилы, нейтрофилы и тучные клетки, играют важную роль в нормальной дифференцировке стволовых клеток в специфические клетки органа.

Макрофаги. Показано, что эти клетки важны для функции стволовых клеток молочной железы, поскольку мыши Csf-1ор/ор имеют сниженную частоту и активность стволовых клеток, что указывает на их способность поддерживать пролиферацию стволовых клеток молочной железы в период полового созревания. Они необходимы для нормального развития и функционирования островкового аппарата поджелудочной железы. Они определяют направление дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток в эритроидном, гранулоцитарном или лимфоидном направлении.

Функциональные исследования тучных клеток молочной железы показывают, что они способствуют развитию молочной железы, высвобождая факторы роста, такие как VEGF и дипептидилпептидаза I, которая способствует дегрануляции тучных клеток. Мыши с дефицитом тучных клеток имеют дефектное ветвление молочной железы в период полового созревания. Состояние тучных клеток влияет на сперматогенез, на посттравматическую регенерацию тканей.

Исследования на мышях с нокаутом эозинофилов показали роль инфильтрирующих эозинофилов в движении протоков удлинение и ветвление при развитии молочной железы.

Реципиентные провоспалительные Т-клетки подавляют регенеративный потенциал трансплантируемых МСК за счет синергетического действия IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ .

Приспосабливаясь к различным физиологическим условиям и постоянно меняющейся внешней среде, ниша стволовых клеток развивается с многофункциональностью, которая позволяет стволовым клеткам обнаруживать эти изменения и связываться с удаленными клетками/тканями, чтобы приспособить их активность к потребностям организма. Это дает основание выделить понятие “мигрирующая ниша.”

**Постерная секция Физиология иммунной системы**

**МЕТОДИКА НАБЛЮДЕНИЯ ДНК-ЛОВУШЕК НЕЙТРОФИЛОВ В ОБРАЗЦАХ КРОВИ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Адаманская Е. А.<sup>1,\*</sup>, Юшкова Е. В.<sup>1,3</sup>, Федорова Д. В.<sup>1</sup>, Соколов А. В.<sup>4</sup>, Подоппелова Н. А.<sup>1,3</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва*

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

<sup>3</sup>*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва*

<sup>4</sup>*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: ka.09@mail.ru

Одним из проявлений защитной функции нейтрофилов в организме человека является образование во внеклеточном пространстве ДНК-ловушек, которые в англоязычной литературе называются «сети» – NETs (англ. Neutrophil Extracellular Traps), и в русскоязычной литературе иногда носят название «нетоз». ДНК-ловушки состоят из расплетенных отрицательно заряженных нитей ДНК с ассоциированными с ними белками респираторного взрыва – миелопероксидазой, нейтрофильной эластазой и другими. ДНК-ловушки способны захватывать и уничтожать бактерии, вирусы и другие патогены. Однако, клетки крови, в том числе тромбоциты и эритроциты, также взаимодействуют с ДНК-ловушками. Кроме того, было показано, что ДНК-ловушки вызывают патологическое тромбообразование и их количество ассоциируется с провоспалительным и протромботическим статусом крови. Для предупреждения возникновения осложнений у пациента можно использовать количество ДНК-ловушек или нейтрофилов, готовых к нетозу, в образце крови.

В настоящем исследовании нами был разработан протокол количественной оценки доли активированных или готовых к нетозу нейтрофилов методом флуоресцентной микроскопии мазков крови. Для детекции ДНК-ловушек использовались красители целистиновый синий В, а также антитела к миелопероксидазе и эластазе нейтрофилов. Для валидации методики проводилось сравнение доли активированных и ушедших в нетоз нейтрофилов у здоровых доноров и пациентов с синдромом Шимке, проявляющимся аутовоспалительным фенотипом. Мы проанализировали базовый уровень нетоза, и уровень нетоза, стимулированного каноническими индукторами форбол 12-миристат 13-ацетат (РМА) или липополисахаридами из *E. coli*.

Базовый уровень нетоза у здоровых доноров определялся в интервале от 5 % до 15 %. У педиатрических пациентов с иммунокистозной дисплазией Шимке количество нетозных нейтрофилов было повышено до 49 % в покое, однако в некоторых случаях был отмечен пониженный ответ на активацию. Доля активированных нейтрофилов у пациентов в среднем составила 55 %, в то время как у здоровых добровольцев – до 47 %. Доля нетоза, вызванного каноническими индукторами варьировалась в диапазоне от 80 до 90 % для двух анализируемых групп.

Таким образом, нами была разработана методика количественной оценки процентной доли нейтрофилов, образующих внеклеточные ДНК-ловушки, позволяющая определять провоспалительный статус крови пациентов.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10039.*

**АБЗИМЫ, КАТАЛИЗИРУЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ ГИДРОПЕРЕКИСИ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Кротенко Н. М.<sup>1,2,\*</sup>, Казанцева Д. В.<sup>1</sup>, Воронина В. С.<sup>2</sup>, Смирнова Л. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*НИИ психического здоровья ТНИМЦ, г. Томск*

<sup>2</sup>*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

\*e-mail: krovlad@yandex.ru

Абзимами называются иммуноглобулины, обладающие способностью катализировать химические реакции. Абзимы обнаружены как у здоровых людей, так и при ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Первым примером абзимов у здоровых лиц стали IgA молока человека, катализирующие фосфорилирование белков. У этих же иммуноглобулинов были обнаружены липидкиназная и полисахаридкиназная активности. Также у здоровых лиц обнаружена способность IgG дисмутировать супероксид и разлагать гидропероксид водорода. Существует предположение, что абзимы с оксидоредуктазными активностями дополняют функции внутриклеточных антиоксидантных ферментов в сыворотке крови и играют важную роль в защите организма от окислительного стресса. Впервые пероксидазная активность IgG была выявлена И. И. Генераловым в 1998 году. Но с тех пор пероксидазная активность антител не изучалась. В представленной работе изучалась НАДФН-зависимая пероксидазная активность IgG здоровых лиц в сравнении с аналогичной каталазной активностью.

Выделение IgG из сыворотки крови проводили с помощью аффинной хроматографии на колонках протеин-G-сфарозы. Гомогенность выделенных препаратов IgG показывали в SDS PAGE. НАДФН-зависимую пероксидазную и каталазную активность Ig G определяли спектрофотометрически. Ингибиторный анализ проводили с использова-

нием ингибиторов 3-амино-1,2,4-триазола, азид натрия (NaN<sub>3</sub>) и этилендиаминтетраацетата (ЭДТА). Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 12.0.

В результате работы показано, что IgG G здоровых лиц способны катализировать каталазную и пероксидазную реакции, и что данная активность является собственным свойством изучаемых антител. Выявлено, что 3-амино-1,2,4-триазол является более эффективным ингибитором каталазной активности IgG (IC<sub>50</sub>: 16,06 мкМ против 140 мкМ для азид натрия), поскольку требует меньших концентраций для достижения максимального эффекта. Также азид натрия и ЭДТА ингибировали НАДФН-зависимую пероксидазную активность IgG, подтверждая металлозависимость данной активности у иммуноглобулинов, но оказывали эффект в более высоких, миллимолярных концентрациях. Кроме того, показана обратная корреляция между данными активностями, выявлена сильная отрицательная корреляционная связь ( $r = -0,85$ ;  $p = 0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что наибольший вклад в утилизацию гидроперекисей вносят именно антитела с НАДФН-зависимой пероксидазной активностью, а не с каталазной.

### **ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЙ ЯНТАРНОЙ И СРЕДНЕЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ЭКСПРЕССИЮ МРНК ЦИТОКИНОВ В МОЗГЕ КРЫС В ФАЗУ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА (ЭАЭ)**

Никитина В. А.<sup>1,\*</sup>, Ким Е. А.<sup>1,3</sup>, Мацулевич А. В.<sup>1</sup>, Широков Е. А.<sup>1,2</sup>, Мацулевич Н. Н.<sup>1</sup>, Грефнер Н. М.<sup>1</sup>, Трофимов А. Н.<sup>1,3</sup>, Абдурашулова И. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: v.a.nikitina@yandex.ru

Экспериментальный аллергический энцефаломиелит (ЭАЭ) является лабораторной моделью рассеянного склероза (РС) – аутоиммунного заболевания, характеризующегося хроническим воспалением в центральной нервной системе, приводящим к демиелинизации и неврологическим нарушениям. Дисбиоз кишечной микробиоты является фактором риска РС. Введение жирных кислот с короткой и средней длиной цепи способно модулировать состав микробиоты, обладает противовоспалительным действием и рассматривается в качестве терапевтического подхода при РС.

**Цель:** изучение влияния введения янтарной (ЯК) или среднецепочечных жирных кислот (СЦЖК) на экспрессию мРНК цитокинов в мозге при ЭАЭ.

**Методы.** ЭАЭ у самок крыс Вистар индуцировали однократной подкожной инъекцией гомологичного гомогената спинного мозга (ГТСМ) в полном адьюванте Фрейнда. Янтарную кислоту (ЯК) или среднецепочечные жирные кислоты (СЦЖК) вводили орогастрально со 2-го по 15-й день после индукции ЭАЭ. Уровень мРНК про- и противовоспалительных цитокинов в медиальной префронтальной коре (мПФК), дорзальной и вентральной областях гиппокампа (ДГ, ВГ) определяли методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. Стат. обработка: двухфакторный дисперсионный анализ и post hoc критерий Шидака, критерий Пирсона для оценки корреляции,  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Введение ГТСМ вызывало развитие ЭАЭ разной степени тяжести у 94 % крыс. Курсовое введение ЯК либо СЦЖК не уменьшало долю заболевших животных и тяжесть ЭАЭ, но сокращало длительность заболевания на 25 %. При анализе уровня мРНК цитокинов отмечалось увеличение мРНК трансформирующего ростового фактора TGF $\beta$  в ДГ и ВГ при индукции ЭАЭ относительно контрольных животных, при этом введение ЯК и СЦЖК не оказывало влияния на данный показатель. В мПФК не выявлено статистически значимых различий между группами в уровне экспрессии мРНК цитокинов интереса, отмечалась лишь тенденция к возрастанию уровня мРНК IL-1 $\beta$ , в группе, получавшей СЦЖК. В вентральном гиппокампе наблюдалась положительная корреляция уровня мРНК TGF $\beta$  со средним клиническим индексом (КИ), а в дорзальном – с кумулятивным КИ. Уровень экспрессии TGF $\beta$  и фактора роста фибробластов FGF2 положительно коррелировал с кумулятивным КИ. Таким образом, повышение уровня белка TGF $\beta$  в крови и ликворе пациентов с РС, отмечаемое во множестве исследований, может носить мозговое происхождение и увеличение его уровня является адаптивной реакцией в ответ на повреждение. Повышение FGF2 предположительно играет негативную роль, способствуя повреждению олигодендроцитов.

### **ОБРАБОТКА СЫВОРОТОЧНОГО IGA КИСЛЫМ PH НЕ ВЛИЯЕТ НА ВЫСВОБОЖДЕНИЕ НЕЙТРОФИЛАМИ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ЛОВУШЕК**

Раззорова Е. А.\*, Чурина Т. С., Горшкова Е. Н.

Нижегородский государственный университет им Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

\*e-mail: elizavetarazzorenova1966@yandex.ru

Нетоз – специфическая форма запрограммированной клеточной гибели нейтрофилов, в ходе которой происходит высвобождение крупных паутинообразных структур, содержащих деконденсированный хроматин и антимикробные факторы. Несмотря на то, что нетоз считается одним из механизмов сдерживания инфекции, все больше



данных свидетельствует о прямом цитотоксическом действии ловушек на ткани, в результате чего нетоз сопровождается широким спектром патологий, в основе которых лежит воспалительный процесс. Обычный, или суицидальный, нетоз характеризуется разрушением плазматической мембраны и гибелью клетки и часто инициируется через Fc-рецептор. Недавно было продемонстрировано, что IgA является лучшим индуктором образования ловушек по сравнению с IgG. Ранее мы показали, что обработка IgA кислым pH расширяет спектр распознаваемых им бактериальных антигенов, но не влияет на фагоцитоз нейтрофилами бактерий.

Цель работы: оценить высвобождение нейтрофилами внеклеточных ловушек в ответ на взаимодействие с клетками *E. coli*, опсонизированными модифицированным IgA.

В ходе работы IgA, выделенный из комплексного иммуноглобулинового препарата (Микроген, Россия), обрабатывали (10 мин) 0,2 М глициновым буфером (pH 2,6 и 4,0) и диализовали (48 ч) против PBS (pH 7,4). Инактивированные клетки *E. coli* ( $2 \cdot 10^9$  кл/мл) инкубировали с IgA (5 мг/мл) (30 мин, 37°C), а затем (2 ч, 37°C) с человеческими нейтрофилами ( $1 \cdot 10^6$  кл/мл), которые также стимулировали TNF- $\alpha$  (25 нг/мл) или LPS (100 нг/мл). К образцам добавляли Sytox Green (Thermo Fisher, США) и измеряли количество высвобождаемой ДНК с помощью флуоресцентного считывателя Synergy Mx (BioTek, США). Визуализацию нетоза проводили на конфокальном микроскопе ZEISS LSM 800 (Carl Zeiss, Германия) с помощью антител к нейтрофильной эластазе (ab68672, Abcam, Великобритания) и вторичных антител, меченных Alexa Fluor 546 (Invitrogen, США). Установлено, что обработка IgA кислым pH не влияет на высвобождение нейтрофилами внеклеточных ловушек.

Таким образом, модифицированный IgA не способствует нетозу, что с физиологической точки зрения может иметь важное гомеостатическое значение.

## Симпозиум Эволюционная электрофизиология сердца позвоночных животных

### ИОННЫЕ ТОКИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В КАРДИОМИОЦИТАХ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Абрамочкин Д. В.<sup>1,2,\*</sup>, Филатова Т. С.<sup>1,2</sup>, Кузьмин В. С.<sup>1,2</sup>, Vornanen M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>НМИЦК им. академика Е. И. Чазова, г. Москва

<sup>3</sup>University of Eastern Finland, Joensuu, Finland

\*e-mail: abram340@mail.ru

Регулярные сокращения сердца позвоночных обусловлены возникновением и распространением по миокарду потенциалов действия (ПД). ПД генерируются за счет слаженной работы потенциалуправляемых ионных каналов, переносящих входящие натриевые и кальциевые токи, а также выходящие калиевые токи. Эти токи имеют ярко выраженную зависимость от времени, обусловленную кинетическими параметрами их активации и инактивации, в свою очередь зависящими от функционирования внутримолекулярного воротного механизма потенциалуправляемых каналов. Также важнейший вклад в обеспечение электрической активности вносят токи, переносимые калиевыми каналами входящего выпрямления и отвечающие в основном за поддержание негативного потенциала покоя.

В данном обзорном докладе будут сопоставлены характеристики предсердных и желудочковых ПД, а также формирующих их ионных токов, в кардиомиоцитах различных таксонов позвоночных животных. На основе литературных и собственных экспериментальных данных мы выделили сходные черты и различия между конфигурацией электрической активности в кардиомиоцитах различных таксонов позвоночных, а также определили остающиеся пробелы в наших знаниях. Хотя возбудимость кардиомиоцитов различных позвоночных обусловлена работой каналов, относящихся к одному суперсемейству, существуют яркие различия в конфигурации ПД между предсердными и желудочковыми миоцитами, между различными видами в пределах одного класса позвоночных, а также между эндотермными и эктотермными животными. Широкая вариабельность конфигурации ПД связана с межвидовыми различиями в размере животного, ЧСС, стадии онтогенеза, особенностях электромеханического сопряжения, температуре тела и снабжении сердечной ткани кислородом. Некоторые различия между таксонами обусловлены эволюционными изменениями генома, проявляющимися, например, в экспрессии различных ортологов натриевых и калиевых каналов в кардиомиоцитах позвоночных. Существует удивительная вариабельность конфигурации ПД и определяющих ее ионных токов, обеспечивающих возбудимость сердца позвоночных в зависимости от внутренних и внешних факторов. Такое множество ионных механизмов представляет собой прекрасный материал для изучения способов адаптации или акклимации сердца позвоночных к определяющим физиологическим и экологическим условиям.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00075.

**ВОЗБУЖДЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА АМФИБИЙ: ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ИЛИ МЕХАНИЧЕСКОЕ?**

Груббэ М. Е.\* , Витязев В. А., Азаров Я. Э.

*Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар*

\*e-mail: grubbe.me@gmail.com

**Введение.** Механизмы проведения возбуждения в сердце холоднокровных животных не ясны, активация желудочка вариабельна и происходит медленнее, чем у млекопитающих. Известно, что с помощью механического растяжения можно активировать желудочек амфибий, однако роль механической стимуляции при нормальном синусном ритме изучена мало. Цель данной работы – исследовать пространственную корреляцию между распределением локальных растяжений и последовательностью активации в желудочке сердца амфибий.

**Методы исследования.** Работа проведена на 13 анестезированных жабах (*Bufo bufo*) и изолированных препаратах желудочка сердца 14 жаб и 13 лягушек. Последовательность активации миокарда определяли методом контактного картирования потенциала. Время прихода возбуждения устанавливали по моменту  $dV/dt \min$  в течение QRS-комплекса. Степень локального растяжения определяли с помощью видеорегистрации. Для искусственной механической стимуляции желудочка *in vivo* применяли внутрисердечное болюсное введение физиологического раствора. Оценку механических и электрофизиологических характеристик изолированных поперечных срезов желудочка проводили в перфузируемой камере с одновременной видеорегистрацией сократительного цикла и многоэлектродной регистрацией потенциала.

**Результаты.** При синусном ритме *in vivo* первичные очаги активации желудочка возникали в левой части основания. В этой же области наблюдалось наибольшее пресистолическое линейное растяжение стенки камеры в результате диастолического кровенаполнения и последующего сокращения предсердий. При введении в желудочек болюса физиологического раствора возникало возбуждение, при котором последовательность и продолжительность активации были близки к последовательности и продолжительности активации желудочка при синусном ритме. В изолированных поперечных срезах желудочка, сделанных на разных уровнях по оси основание-верхушка, удавалось вызвать возбуждение только в «парабазальном» срезе (граничащем с основанием) с первичным очагом в субэндокарде его левой части (то есть, в зоне, соответствующей области первичной активации целого желудочка *in vivo*). В области первичного очага механоиндуцированного возбуждения в парабазальном срезе показано наличие крупных трабекул, не характерных для остального эндокарда.

**Заключение.** В левой парабазальной области желудочка обнаружена зона, высокочувствительная к механической стимуляции. Механоиндуцированная активация этой области может участвовать в передаче возбуждения от предсердий к желудочку в сердце амфибий.

***Danio rerio* как модельный объект для исследования кардиопротекторных фармакологических препаратов**

Карпушев А. В.<sup>1,2\*</sup>, Михайлова В. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: akarpushev@yandex.ru

Тропическая пресноводная рыбка *Danio rerio* широко используется в качестве модельного организма для электрофизиологических исследований сердца и скрининга фармакологических препаратов. Подобно ЭКГ человека, на ЭКГ *D. rerio* четко различимы P, QRS и T зубцы. Потенциал действия (ПД) желудочковых миоцитов *D. rerio* имеет сходный с ПД клеток сердца человека профиль с выраженной фазой плато и близкие значения длительности и частоты следования ПД. Основные деполяризующие ( $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$ ) и реполяризующие ( $I_{K1}$ ,  $I_{Kr}$  и  $I_{Ks}$ ) ионные токи, лежащие в основе генерации ПД, представлены в кардиомиоцитах *D. rerio* как и в клетках миокарда человека. Высокая степень схожести в параметрах биоэлектрической активности миокарда *D. rerio* и человека позволяет экстраполировать экспериментальные данные, полученные в исследованиях на рыбке на человеческий организм. Одним из перспективных классов кардиопротекторных препаратов являются глифлозины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа SGLT2. Показано, что эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин замедляют прогрессирование сердечной недостаточности, снижают риск развития аритмий и наступление внезапной сердечной смерти. Нами было выполнено исследование эффектов эмпаглифлозина на биофизические параметры ионных токов и амплитудно-временные характеристики ПД кардиомиоцитов *D. rerio*.

Ионные токи регистрировали методом patch clamp в конфигурации whole cell в изолированных желудочковых кардиомиоцитах *D. rerio*, полученных методом энзиматической диссоциации. Регистрация ПД выполнялась на изолированном сердце при помощи стандартной микроэлектродной техники.

Предварительная инкубация клеток в течение 2 часов в присутствии эмпаглифлозина (5мкМ) увеличивала плотность быстрой и медленной компонент калиевого тока задержанного выпрямления  $I_{Kr}$  и  $I_{Ks}$ . Действие эмпаг-

лифлозина имело концентрационно-зависимый характер в диапазоне от 0,2 до 5 мкМ с полумаксимальными эффективными концентрациями 0,56 мкМ и 0,76 мкМ для  $I_{Kr}$  и  $I_{Ks}$  соответственно. Анализ вольт-амперных характеристик и параметров потенциал-зависимости активации и инактивации  $I_{Na}$ ,  $I_{CaL}$  и  $I_{CaT}$  не выявил эффектов эмпаглифлозина. Длительность ПД при реполяризации на уровне 50 и 90 % достоверно уменьшалась в клетках желудочкового миокарда после предварительной инкубации с эмпаглифлозином (5 мкМ).

Таким образом, было показано усиление реполяризующих токов и соответственное укорочение длительности ПД под действием эмпаглифлозина, что может лежать в основе кардиопротекторного действия препарата.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00186.*

### МЕХАНИЗМЫ БЛОКАДЫ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВЫСОКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ И ГИПЕРКАЛЕМИИ В СЕРДЦЕ РАДУЖНОЙ ФОРЕЛИ (*ONCORHYNCHUS MYKISS*)

Кузьмин В. С.<sup>1,2,\*</sup>, Абрамочкин Д. В.<sup>1,2</sup>, Ворнанен М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт экспериментальной кардиологии НМИЦ Кардиологии им. ак. Е. И. Чазова, г. Москва

<sup>3</sup>Университет восточной Финляндии, Отделение экологии и биологических наук, г. Йёнэсуу, Финляндия

\*e-mail: ku290381@mail.ru

**Введение.** При повышении температуры окружающей среды и тела у рыб развиваются аритмии, включая выраженную брадикардию, что приводит к критическому снижению сердечного выброса и гемодинамической недостаточности. Причиной брадикардии и нарушений ритма сокращения желудочка может являться дисфункция атрио-вентрикулярного (АВ) соединения (АВ-канала) сердца рыб. В данной работе исследованы механизмы нарушения предсердно-желудочкового проведения, индуцированного острым повышением температуры у рыб.

**Методы.** В работе использовали тканевые изолированные препараты, включающие ткань предсердия, желудочка, а также АВ-соединения (АВ-кольца) сердца радужной форели (*oncorhynchus mykiss*), акклиматизированной к 15°C. Использовали метод картирования электрической активности, основанный на регистрации потенциалзависимой флуоресценции зонда di-4-ANEPPS. На основе оптических сигналов реконструировали изохронные карты активации, рассчитывали скорость проведения волны возбуждения (СП) в ходе антероградной и ретроградной активации АВ-соединения (40 уд/мин) при острой гипо- (5°C, 1°C/3 мин) или гипертермии (27°C, 1°C/3 мин) в присутствии 4 и 8 мМ  $K^+$  во внеклеточном р-ре ( $[K^+]_o$ ).

**Результаты.** СП зависит от температуры и значимо ниже в АВ-кольце, чем в рабочем миокарде, что является основой физиологической АВ-задержки ( $0,32 \pm 0,09$ ,  $1,32 \pm 0,20$  и  $1,53 \pm 0,24$  см/с при 5, 22 и 27 °C, n=6). Острое повышение температуры (от 15 до 27°C), как и острое охлаждение (от 15 до 5°C) не приводит к нарушению паттерна, подавлению антероградного либо ретроградного проведения возбуждения в АВ-кольце при  $[K^+]_o = 4$  мМ. Гиперкалемия ( $[K^+]_o = 8$  мМ) приводит к блоку проведения антероградной волны возбуждения на границе АВ-кольца и желудочкового миокарда при остром повышении температуры (27°C, n=5). При ретроградном режиме активации гиперкалемия на фоне гипертермии приводила к блоку проведения возбуждения на границе АВ-кольца и предсердного миокарда (5°C, n=5).

**Заключение.** Миокард АВ-соединения рыб устойчив к быстрым колебаниям температуры и гиперкалемии, которая обычно сопровождается гипертермией. Миокард камер сердца не может быть охвачен возбуждением при сочетании гипертермии и гиперкалемии в результате блока «выхода» возбуждения из АВ-соединения. Т.о. брадикардия, индуцированная у рыб гипертермией, может являться результатом неспособности миокардиальной ткани АВ-соединения деполяризовать проксимальную часть желудочкового миокарда.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-14-00075.*

### ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА ЛИЧИНОК ДАНИО РЕРИО МЕТОДОМ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СОНОГРАФИИ

Мачихин А. С.<sup>1</sup>, Зыкова Л. А., Бурлаков А. Б.<sup>2</sup>, Титов С. А.<sup>1,\*</sup>, Богаченков А. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, г. Москва

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

<sup>3</sup>Институт биохимической физики РАН им. Н. М. Эмануэля, г. Москва

\*e-mail: titov.sa@ntcup.ru

В настоящее время низшие позвоночные становятся все более популярными модельными организмами, широко используемыми для исследований в области медицины, биологии развития, генетики, и экологии. Весьма перспективным является использование модельных объектов на ранних этапах их развития, вследствие их высокой чувствительности к нарушениям развития и появлению аномалий вследствие внешних воздействий различного характера. Методы оптической микроскопии являются наиболее востребованными при исследовании эмбрионов рыб, что обуславливается их прозрачностью в видимом диапазоне, достаточной для визуализации их внутренней структуры,

изучения параметров сердечно сосудистой и мышечных систем. Вместе с тем, методы ультразвуковой визуализации, являясь в высшей мере неинвазивными, позволяют получить высокий контраст изображений органов без их окрашивания, проникать в области объекта, непрозрачные для оптического наблюдения и регистрировать быстрые движения структурных элементов. Известны успешные применения сонографических установок для исследования сердечно сосудистой системы и измерения параметров кровотока взрослых особей рыб. Однако их пространственного разрешения оказывается недостаточным для исследования организмов на ранних стадиях развития. В данной работе представлены результаты исследования работы сердца личинки *Danio rerio* с помощью высокочастотного сонографического сканера, созданного на базе импульсного сканирующего акустического микроскопа. Принцип работы прибора основан на записи эхо-сигналов, отраженных от структурных неоднородностей организма. Регистрация таких сигналов на протяжении нескольких периодов сердцебиения позволяет формировать сканы, демонстрирующие движения стенок сердечных камер и элементов крови. Повторение записи таких сканов в различных точках области сердца дает пространственное представление о происходящих процессах. Путем цифровой обработки полученных пространственно-временных сигналов были получены анимационные двухмерные изображения работающего сердца, построены карты скоростей движения стенок сердца и элементов крови в зависимости от фазы сердечного ритма. Таким образом, на примере личинки *Danio rerio* показано, что метод высокочастотной сонографии позволяет проводить визуализацию области сердца низших позвоночных на ранних стадиях развития. Пространственно-временное разрешение, достигнутое в эксперименте, является достаточным для количественной характеристики параметров деятельности их сердечно сосудистой системы.

### ВЛИЯНИЕ ФЛЮОРЕНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА РЫБ

Филатова Т.С.\*, Абрамочкин Д.В.

*Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: [filatova@mail.bio.msu.ru](mailto:filatova@mail.bio.msu.ru)

Интенсивное развитие севера увеличивает риски для экосистем арктических морей, включая важные промысловые виды рыб. Особую угрозу создают разливы нефтепродуктов. Показано, что в первую очередь нефть вызывает в организме рыб кардиотоксические эффекты. Наиболее токсичными компонентами оказались полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – и в наибольшей степени фенантрен. Однако, нефть включает множество ПАУ различной структуры. Данная работа ставила своей целью выявление ПАУ со сходным токсическим потенциалом и оценку их электрофизиологических эффектов в желудочковом миокарде наваги (*Eleginus navaga*).

Работа была выполнена на Беломорской биологической станции имени Н. А. Перцова. Животные были пойманы в окрестностях станции (66°19'50» с. ш., 33°40'06» в. д.). Токи и потенциалы действия регистрировали в изолированных кардиомиоцитах методом whole-cell пэтч-кламп. Животных декапитировали, сердце вырезали и ретроградно перфузировали через аорту бескальциевым раствором, содержащим протеолитические ферменты (коллагеназа типа IA, трипсин типа IX). Спустя 15-20 мин. желудочек отрезали, разрезали на мелкие фрагменты и пипетировали для высвобождения отдельных кардиомиоцитов. Сократительную активность желудочка регистрировали в изолированном сердце, перфузируемом ретроградно, с помощью вставленного внутрь резинового баллона, подсоединенного к механоэлектрическому преобразователю.

Сравнение эффектов 1 мкМ ПАУ на быстрый калиевый ток  $I_{Kr}$  показало, что в наибольшей степени  $I_{Kr}$  подавляют фенантрен (72,63±5,93 %) и флюорен (68,11±1,86 %), тогда как прочие протестированные вещества (нафталин, пирен, 3-метилфенантрен и 3,6-диметилфенантрен) подавляют ток менее, чем на 55 %. Концентрация полунгибирования (IC50) тока  $I_{Kr}$  флюореном составила 0,54 мкМ. В результате увеличивалась длительность регистрируемых в кардиомиоцитах потенциалов действия (ПД): на 33,7 % в присутствии 3 мкМ флюорена. Флюорен подавлял быстрый натриевый ток  $I_{Na}$ : 10 мкМ снижали  $I_{Na}$  на 20,16±2,77 %. В результате скорость нарастания переднего фронта ПД снижалась почти в 2 раза. Кроме того, флюорен снижал амплитуду кальциевого тока L-типа  $I_{CaL}$  (10 мкМ снижали ток на 27,87±5,23 %, IC50=25,4 мкМ) и ускорял его инактивацию. В результате снижалось максимальное развиваемое давление, а также скорость расслабления желудочка.

Таким образом, флюорен обладает высоким кардиотоксическим и проаритмическим потенциалом, и его эффекты аналогичны фенантрону. Это необходимо учитывать при оценке потенциальных эффектов разлива нефти.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00075.*

**Симпозиум Проблемы боли: механизмы регуляции ноцицептивной системы**

**ОЦЕНКА ФОРМИРОВАНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ГИПЕРАЛГЕЗИИ В МОДЕЛЯХ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ У КРЫС**

Аглиуллов И. Ш.<sup>1,\*</sup>, Балтин М. Э.<sup>1</sup>, Федянин А. О.<sup>1</sup>, Балтина Т. В.<sup>1</sup>, Горовая А. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский Федеральный Университет, г. Казань

<sup>2</sup>Сколковский институт науки и технологий, г. Москва

\*e-mail: katoncensorius@gmail.com

Диагностику нейропатической боли (НБ) осложняет отсутствие единых диагностических критериев, единой этиологии, что негативно влияет на анализ эпидемиологии данного осложнения, ухудшает определение ее естественного течения, факторов риска и оценку стоимости ее лечения. НБ приводит к сопутствующим заболеваниям (депрессии, тревоги, нарушений сна), что влияет на качество жизни.

Исходя из этого, была поставлена цель: оценка аллодинии стопы крыс в модели контузионной травмы спинного мозга (ТСМ) и в модели компрессионного повреждения седалищного нерва на адекватность воспроизведения болевого синдрома при нейропатической боли.

Позвоночно-спинномозговая травма наносилась на уровне Т8-Т9 по модифицированной методике Allen (1911). Модель компрессионного повреждения седалищного нерва осуществлялась по методике Angelis (1994). Для оценки аллодинии проводили тест чувствительности с помощью волосков Фрея.

Результаты показали, что при ТСМ, по сравнению с контрольной группой, порог на механическое раздражение через 2 недели был значительно выше и составил  $400 \pm 105\%$  ( $p < 0,05$ ) у крыс без аллодинии. Через 6 недель после ТСМ порог на механическое раздражение снижался ( $287 \pm 116\%$ ), но был выше, чем до операции. У животных с развивающейся тактильной аллодинией порог достоверно снизился к 6 недели с составил  $47 \pm 10\%$ . Через 2 недели после ТСМ у 9 крыс пороги были выше, чем в контроле, у 7 животных чувствительность лап отсутствовала, через 6 недель восстанавливалась, у 8 крыс порог был выше, чем до операции, а у 2 крыс – порог снижался и их рассматривали как животных с развивающейся тактильной аллодинией (НБ). У крыс с травмой седалищного нерва (денервация) через 2 недели у 4 крыс пороги были выше, чем в контроле, у 6 – ниже и их рассматривали как животных с развивающейся тактильной аллодинией (НБ). Через 6 недель чувствительность восстанавливалась у 4 крыс без боли, но порог был выше, чем до операции, а у 6 крыс с НБ порог снижался. У крыс без боли порог на механическое раздражение через 2 недели был значительно выше и составил  $395 \pm 98\%$  ( $p < 0,05$ ). Через 6 недель после операции порог на механическое раздражение снижался ( $286 \pm 108\%$ ), но был выше, чем до операции. У животных с аллодинией порог достоверно снизился к 6 неделе и составил  $15 \pm 5\%$ .

В группе денервации наблюдалось большее количество проявления НБ, чем при ТСМ. Наши данные демонстрируют денервацию как эффективную модель нейропатической боли.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-30024.

**ПЕПТИДНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ TRP КАНАЛОВ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМИ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ**

Андреев Я. А.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: aya@ibch.ru

Боль и воспаление играют важную роль в инициации защитных и регенеративных процессов. Каналы TRPV1 и TRPA1 играют важную роль в процессах восприятия ноцицептивных сигналов и развитии нейрогенного воспаления практически во всех органах человека. Нами были найдены пептиды морских анемонов, модулирующие активность каналов TRPV1 и TRPA1. Полипептид APHC3, выделенный из морской анемоны *Heteractis crispa*, модулирует активность канала TRPV1 в зависимости от прилагаемого стимула. Из морской анемоны *Metridium senile* был выделен пептид Ms9a-1, который усиливает активацию TRPA1 канала при действии прямых агонистов в тестах *in vitro*. Оба этих пептида обладают анальгетическими и противовоспалительными свойствами в синтетических моделях боли (горячая пластина, воспалительная гиперчувствительность, ответ на селективный агонист). Также APHC3 и Ms9a-1 эффективно уменьшает симптомы экспериментального артрита у крыс. При интраназальном введении APHC3 способен изменять ответ микроглии на провоспалительный стресс и цитокиновый профиль гиппокампа. Поскольку каналы TRPV1 и TRPA1 играют важную роль в инициации и развитии нейрогенного воспаления, эти пептиды представляет огромный интерес для изучения их влияния на процессы нейродегенерации под влиянием различных стрессовых факторов. Был проведен анализ ранее обнаруженных пептидных модуляторов TRPV1 и TRPA1 каналов в модели и болезни Паркинсона *in vitro*. В исследованиях использовали клеточную модель болезни

Паркинсона на клеточных линиях с повышенной экспрессией альфа-синуклеина и/или его склонного к амилоидной агрегации мутанта A53T на основе клеток нейробластомы SH-SY5Y. Дифференцированные в дофаминергические нейроны клетки нейробластомы исследовали на выживаемость, экспрессию каналов TRPV1, TRPA1 и ASIC1a, а также про-апоптотических и анти-апоптотических генов. Добавление в среду культивирования APHC3 или Ms9a-1 увеличивало выживаемость клеток, изменяло соотношение про- и анти-апоптотических факторов, экспрессию TRP каналов. Таким образом, модуляция активности TRPV1 и TRPA1 каналов может уменьшать процессы нейродегенерации вызываемой, в том числе, и агрегацией мутантного альфа-синуклеина (A53T). Следовательно, модуляторы TRPV1 и TRPA1 каналов можно рассматривать не только как анальгетические и противовоспалительные агенты, но для разработки новых лекарственных средств для уменьшения нейродегенерации при болезни Паркинсона.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00322.*

### **МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОБОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА НА БАЗЕ ЯДА ГЮРЗЫ И ЭФИРНОГО МАСЛА ДУШИЦЫ**

Восканян А. В. \*, Парсемян Л. М., Могровян А. В., Дарбинян А. А.

*Институт физиологии им. акад. Л. А. Орбели НАН РА, г. Ереван, Армения*

\* e-mail: arminvosking@gmail.com

**Введение.** Известно большое количество противоболевых препаратов растительного и животного происхождения (морфин, кокаин, яды змей, моллюсков и т.п.). Антиноцицептивные механизмы организма с участием опиоидной, каннабиноидной, орексиновой и других систем, контролируют сигнальные потоки от поврежденных тканей. В качестве обезболивающего агента могут быть использованы бета-кариофиллен (BCP), активатор каннабиноидных CB2 рецепторов и эфирные масла с его высоким содержанием. С другой стороны, известно противоболевое действие малых доз яда гюрзы и мази на его основе.

**Цель работы.** Изучались механизмы действия комбинированного препарата, приготовленного на базе яда гюрзы (*M. L. obtusa*) и эфирного масла душицы (*O. vulgaris*). Исследовалось участие двух разных механизмов противоболевого действия – изменение проводимости болевых афферентов, и активация каннабиноидной системы. Целью комбинации было усиление и пролонгация анальгетического действия препарата.

**Материал и методы.** Исследовалось болевое поведение белых мышей как при внутрибрюшинном введении комбинированного препарата, так и на кожном нанесении мази в формалиновом и каррагинановом тестах. Использовались стандарты противоболевых препаратов – морфин, анальгин, диклофенак и блокаторов – опиодных (наллоксон), каннабиноидных (BCP) и пьезо (GsMTx-4) рецепторов.

**Результаты.** Комбинированный препарат на основе яда и эфирного масла показал высокий анальгетический потенциал. В частности, мазь снижает воспалительную боль более чем на 50 % во второй фазе формалинового теста. При блокировании опиатных рецепторов налоксоном, эффективное действие мази снижается на более чем 60 %. При блокировании каннабиноидных рецепторов с помощью SR144528, эффективное действие мази ослабляется на 73 %.

**Обсуждение.** Гидрофильно-липофильный состав препарата проявляет противоболевой потенциал как при внутрибрюшинном введении, так и при кожном нанесении в виде мази. Анальгезия обеспечивалась при значимом участии каннабиноидной и опиоидной систем. Механизм же обезболивающего эффекта яда гюрзы с Asp49 PLA2 изучен недостаточно. Возможно, что это действие основано на десенситизирующем влиянии фосфолипазы A2 яда на болевые афферентные волокна путем изменения функционирования трансмембранных Na<sup>+</sup>- и K<sup>+</sup>- потенциал-зависимых каналов.

*Финансовая поддержка: грант № 21APP-1F003 Комитета по науке МОНКС РА.*

### **ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ МОНООКСИДА АЗОТА И СОДЕРЖАНИЯ МЕДИ В ГИППОКАМПЕ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРFUЗИЕЙ МОЗГА**

Гайнутдинов Х. Л.<sup>1,2,\*</sup>, Андрианов В. В.<sup>1,2</sup>, Яфарова Г. Г.<sup>2</sup>, Базан Л. В.<sup>1</sup>, Богодвид Т. Х.<sup>2,3</sup>, Дерябина И. Б.<sup>2</sup>, Муранова Л. Н.<sup>2</sup>, Силантьева Д. И.<sup>2</sup>, Иванова Е. С.<sup>3</sup>, Тарасова Е. В.<sup>3</sup>, Филипович Т. А.<sup>4</sup>, Федорова Е. В.<sup>4</sup>, Нагибов А. В.<sup>4</sup>, Кульчицкий В. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>КФТИ им. Е. К. Завойского ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

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

<sup>3</sup>Поволжский университет физической культуры, спорта и туризма, г. Казань

<sup>4</sup>Центр мозга, Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь

\*e-mail: kh\_gainutdinov@mail.ru

Поскольку монооксид азота (NO) является химически высокорективным свободным радикалом, способным выступать как в роли окислителя, так и в роли восстановителя, то возникает предположение об его многообразных эффектах в биологических тканях. Таким образом, уточнение закономерностей изменений содержания NO в мозге

при ишемических процессах в головном мозге является актуальным.

Моделирование ишемии и ишемии-реперфузии проводили в Институте физиологии НАН Беларуси, г. Минск. Экспериментальные группы: 10-минутное нарушение кровотока путем перевязки обеих сонных артерий и крысы, у которых дополнительно через две минуты из левой общей сонной артерии взяли 3 мл крови. Анализ ЭПР спектров проводились с применением методики спиновых ловушек. Измерения спектров комплексов (ДЭТК)<sub>2</sub>-Fe<sup>2+</sup>-NO и Cu(ДЭТК)<sub>2</sub> проводили на спектрометре фирмы Брукер X диапазона (9.50 GHz) EMX/plus. Масса образцов составляла около 100 мг. Амплитуду спектров ЭПР всегда нормировали на вес образца.

Установлено достоверное снижение продукции NO в гиппокампе в среднем на 28 % через 1 сутки после моделирования ишемического инсульта, вызванного перевязкой сонных артерий, и на 56 %—при перевязке сонных артерий с последующим взятием из общей сонной артерии 3 мл крови. Содержание меди в гиппокампе через 1 сутки после моделирования ишемии перевязкой сонных артерий достоверно снизилось в среднем на 20 %.

**Заключение.** Гипоксия головного мозга, вызываемая перевязкой сонных артерий, сопровождается снижением продукции NO в гиппокампе, а также признаками ослабления антиоксидантной системы, что дополнительно ухудшает функциональное состояние системы гомеостаза.

*Работа поддержана Белорусским РФФИ (грант M23РНФ-067) и грантом Российского научного фонда № 23-45-10004.*

### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОГО СВЯЗЫВАНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ КОРОТКИХ АРГИНИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ С МЕДЛЕННЫМИ НАТРИЕВЫМИ КАНАЛАМИ**

Калинина А. Д. \*, Бойченко Н. А., Рогачевский И. В., Плахова В. В.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: kalininaad@infran.ru

Медленные натриевые каналы Na<sub>v</sub>1.8 – ключевое физиологическое звено в кодировании и передаче ноцицептивной информации. Субстанции, которые способны специфически модулировать активационное воротное устройство каналов Na<sub>v</sub>1.8, могут быть рассмотрены в качестве действующего вещества новых безопасных анальгетических лекарственных препаратов.

Нами были определены и синтезированы короткие аргининсодержащие пептиды, потенциально оказывающие модулирующий эффект на каналы Na<sub>v</sub>1.8. В настоящей работе был исследован механизм лиганд-рецепторного связывания ряда вновь синтезированных коротких аргининсодержащих пептидов Ac-RAR-NH<sub>2</sub>, Ac-RER-NH<sub>2</sub>, Ac-RAAR-NH<sub>2</sub>, Ac-REAR-NH<sub>2</sub>, Ac-RERR-NH<sub>2</sub>, Ac-REAAAR-NH<sub>2</sub>, Ac-PRERRA-NH<sub>2</sub> и Ac-PRARRA-NH<sub>2</sub> (R – аргинин, A – аланин, E – глутаминовая кислота) с медленными натриевыми каналами Na<sub>v</sub>1.8.

Эксперименты проводились методом локальной фиксации потенциала «patch-clamp» в конфигурации «регистрация активности целой клетки». Объектом исследования являлись изолированные сенсорные нейроны, полученные методом краткосрочного культивирования из дорзальных ганглиев L<sub>5</sub>-S<sub>1</sub> новорожденных крысят линии *Wistar*. В ходе электрофизиологических экспериментов было показано, что воздействие некоторых коротких аргининсодержащих пептидов на мембрану сенсорных нейронов приводит к снижению эффективного заряда активационного воротного устройства каналов Na<sub>v</sub>1.8. Конформационный анализ изученных пептидов показал, что лиганд-рецепторное связывание пептида с молекулой канала возможен лишь в тех случаях, когда расстояние между положительно заряженными гуанидиновыми группами боковых цепей аргинильных остатков находится в определенном диапазоне, составляющем примерно 9-12 Å. Дальнейшие исследования обнаруженного механизма представляют интерес для разработки эффективных и безопасных анальгетических препаратов, не являющихся лигандами опиоидных рецепторов.

*Финансовая поддержка: Минобрнауки РФ (Соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022 г.) в форме гранта на реализацию Программы НЦМУ Павловский Центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

### **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА РУ-1205 С КАППА-ОПИОИДНОЙ АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

Калитин К. Ю.<sup>1,2, \*</sup>, Елисеева Н. В.<sup>1</sup>, Спасов А. А.<sup>1,2</sup>, Муха О. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский Государственный Медицинский Университет, г. Волгоград

<sup>2</sup>ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград.

\*e-mail: kkonst8@ya.ru

Применение каппа-опиоидных анальгетиков в клинической практике ограничено рядом причин, включая развитие побочных эффектов (дисфории, психотомиметического действия, седации). Соединение РУ-1205 с ранее установленным каппа-опиоидным механизмом действия лишено данных недостатков. Подобные свойства присущи

соединениям со смещенной агонистической активностью, которые преимущественно активируют G-белок-опосредованный пострецепторный сигналинг, при этом не задействуя бета-аррестинный путь, обуславливающий побочные эффекты, свойственные для многих каппа-опиоидных агонистов. Одним из важных центров обработки эмоциональной информации является префронтальная кора. В рамках данного исследования были изучены изменения суммарной биоэлектрической активности в данной области для выявления различий в действии каппа-опиоидных агонистов – буторфанола и соединения РУ-1205.

Крысы были разделены на 3 группы по 8 животных в каждой: 1 – группа контроля, животные внутрибрюшинно получали физиологический раствор 1 мл/кг; 2 – группа получала РУ-1205 (НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, Россия) 5 мг/кг в/б; 3 – группа получала препарат сравнения буторфанол (ФГУП “Московский эндокринный завод”) в дозе 2,5 мг/кг в/б. Для изучения нейрофизиологических особенностей действия соединения РУ-1205 у крыс выполнялась регистрация LFP-активности зоны медиальной префронтальной коры (мПФК) (AP = +3.4 мм; ML = ±0.5 мм; DV = 5 мм) с помощью глубокого биполярного электрода из нержавеющей стали. Удаление артефактов проводилось с применением метода независимых компонент, для оценки сигналов выполнялся спектральный анализ (Matlab v. R2023a, EEGLAB v. 2023.0).

В результате анализа спектральной плотности мощности сигналов обнаружено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение мощности LFP крыс в тета-диапазоне на 14,6% после введения соединения РУ-1205. В группе животных, которым вводился буторфанол, наблюдалось повышение мощности сигналов в дельта- и тета-диапазонах на 11,0% и 18,3% соответственно ( $p < 0,05$ ), наряду с этим мощность LFP в альфа- и бета-диапазонах имела тенденцию к снижению без выявления статистически значимых различий.

Префронтальная кора играет важную роль в восприятии эмоций. Как полагают, активация префронтальной коры может лежать в основе осознания негативных эмоций и аверсивных реакций. Проведенный эксперимент показал, что после введения буторфанола наблюдаются более выраженные изменения биоэлектрической активности в области префронтальной коры, что обуславливает развитие побочных эффектов, присущих соединению РУ-1205.

#### **НОВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КАСКАДНЫЕ ПРОЦЕССЫ В НОЦИЦЕПТИВНОМ НЕЙРОНЕ: КАНАЛЫ $Na_v1.8$ КАК МИШЕНЬ БЕЗОПАСНЫХ И ЭФФЕКТИВНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

Крылов Б. В.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: krylovbv@yandex.ru

Натриевые каналы  $Na_v1.8$  ноцицепторов участвуют преобразовании градуального по своей природе рецепторного тока в код нервных импульсов. Только высокочастотная составляющая этого импульсного ответа полимодальных рецепторов несет информацию о болевом повреждающем воздействии. К сожалению, в арсенале практической медицины отсутствуют безопасные анальгетики, которые «выключали» бы только эту компоненту. Наш подход основан на использовании комплекса экспериментальных и теоретических методов исследования ноцицептивных нейронов, что позволило обнаружить молекулярные механизмы модуляции активационного воротного устройства каналов  $Na_v1.8$ . Мы показали, что указанные каналы связаны с двумя «соседними» молекулами: с опиоидоподобным рецептором и с комплексом  $Na, K$ -АТФаза/Src, выполняющим здесь функции как трансдуктора сигнала, так и рецептора эндогенного убаина [Krylov et al., 2017; Rogachevskii, et al, 2022]. В результате были обнаружены новые анальгетические субстанции, способные модулировать каналы  $Na_v1.8$ . Это коеновая кислота, специфически связывающаяся с опиоидоподобным рецептором, которая стала основой неопиоидного анальгетика «Аноцептина®», успешно прошедшего первую фазу клинических исследований. Вторую мишень, комплекс  $K$ -АТФаза/Src, эффективно активирует эндогенный (примененный в наномолярных концентрациях) убаин. Третью мишень, активационное воротное устройство каналов  $Na_v1.8$ , специфически модулируют аргинин- и лизинсодержащие пептиды.

Полученные результаты стали основой разработки новых эффективных и безопасных анальгетиков, способных по ряду показаний заменить опиаты при лечении хронической боли.

*Финансовая поддержка: Минобрнауки РФ (Соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022 г.) в форме гранта на реализацию Программы НЦМУ «Павловский Центр Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

#### **КОНТРОЛЬ НОЦИЦЕПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЧЕТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА**

Кульчицкий В. А.\*, Филипович Т. В.

*Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*

\*e-mail: vladi@fizio.bas-net.by

Проблема терапии сочетанных травм головного и спинного мозга не решена до сих пор. Такие повреждения мозга являются одной из основных причин смертности населения (Seblani et al., 2023; Voccia et al., 2022). После травм мозга у пациентов нарушается контроль ноцицептивных реакций. Актуальность проблемы инициировала



исследования на 20 наркотизированных (кетамин-ксилазин, 75 и 5 мг\кг в/б) лабораторных крысах самцах массой 350-400 грамм. Осуществляли трепанацию черепа с помощью бор-машины и разрушение мозга во фронтальной области слева (объем 2,5 мм<sup>3</sup>) и на уровне первого поясничного позвонка после введения с помощью шприца Гамильтона в спинной мозг крыс 5 мкл крови. Под слизистую оболочку полости носа у 10 крыс однократно вводили в 50 мкл 50 тысяч мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и в 10 мкл 10 тысяч МСК под твердую мозговую оболочку на уровне первого поясничного позвонка (Kulchitsky et al., Biomed, 2018; Kulchitsky et al., J. Neurol. Stroke., 2018). Сопоставляли ноцицептивные реакции у крыс (hot plate, tail flick reflex) до и после моделирования сочетанных повреждений головного и спинного мозга у животных двух групп. В группе крыс с введением МСК после моделирования сочетанной травмы мозга отмечена тенденция к укорочению латентных периодов ноцицептивных реакций, а у крыс без введения МСК латентные периоды ноцицептивных реакций были увеличены.

Результаты свидетельствуют о целесообразности акцентирования внимания клиницистов на применении клеточных технологий (Kulchitsky et al., Biomed, 2018; Kulchitsky et al., J. Neurol. Stroke., 2018). в терапии пациентов с травмами головного и спинного мозга с целью улучшения статистических данных о высокой смертности пациентов при сочетанных травмах головного и спинного мозга.

### **РОЛЬ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИОН-ИОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ В МЕХАНИЗМЕ АКТИВАЦИИ ЭНДОГЕННЫМ УБАИНОМ СИГНАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ Na, K-АТФАЗЫ В МЕМБРАНЕ НОЦИЦЕПТИВНОГО НЕЙРОНА**

Рогачевский И. В. \*, Плахова В. Б.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: roggie\_spb\_ru@yahoo.com

В мембране ноцицептивного нейрона Na, K-АТФаза (НКА) выполняет, помимо своей классической функции ионного насоса, также и сигнальную функцию. Специфическая активация сигнальной функции НКА осуществляется кальциевым хелатным комплексом молекулы убаина (эндогенный убаин, ЭУ) в наномолярном диапазоне концентраций и вызывает антиноцицептивный эффект за счет модуляции активационного воротного устройства натриевых каналов Na<sub>v</sub>1.8, кодирующих болевые импульсы в периферической нервной системе (Plakhova et al., 2020). Для выяснения молекулярного механизма лиганд-рецепторного связывания ЭУ был проведен докинг молекул свободного убаина, ЭУ и их агликона убагенина в сайт связывания кардиотонических стероидов на  $\alpha$ -субъединице НКА. Сопоставление результатов докинга, проведенного в программе AutoDock Vina, с экспериментальными данными, полученными методами пэтч-кламп и органотипической культуры ткани, позволило выявить вклады отдельных структурных фрагментов молекулы ЭУ (стероидный скелет, рамнозильный остаток и хелатированный катион Ca<sup>2+</sup>) в лиганд-рецепторные межмолекулярные взаимодействия и определить набор аминокислотных остатков НКА, участвующих в связывании ЭУ. Основной вклад в энергию образования лиганд-рецепторного комплекса вносит связывание стероидного скелета молекулы ЭУ за счет 5-7 водородных связей (в зависимости от используемой модели НКА) и большого числа гидрофобных контактов. Показано, что активация сигнальной функции НКА молекулой ЭУ не осуществляется при удалении из данной молекулы рамнозильного остатка, образующего 5 межмолекулярных водородных связей с НКА, равно как и при удалении хелатированного катиона Ca<sup>2+</sup>, заряд которого компенсируется образованием двух ион-ионных лиганд-рецепторных связей с участием отрицательно заряженных карбоксилат-анионов боковых цепей остатков Glu116 и Glu117 молекулы НКА. Вклад обоих указанных структурных фрагментов молекулы ЭУ в энергию связывания ЭУ с молекулой НКА необходим для активации сигнальной функции последней.

*Финансовая поддержка: Минобрнауки РФ (Соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022) в форме гранта на реализацию Программы НЦМУ «Павловский Центр Интегративная физиология–медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

### **ВОЗБУДИМОСТЬ НЕЙРОНОВ ТРОЙНИЧНОГО ГАНГЛИЯ КРЫСЫ В МОДЕЛИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Ситдикова Г. Ф. \*, Ермакова Е. В., Королева К. С., Кабирова А. А.

*Казанский Федеральный Университет, г. Казань*

\*e-mail: sitdikovaguzel@gmail.com

Мигрень – неврологическое заболевание, которым страдают 15-20 % населения. Приступы мигрени характеризуются односторонней головной болью, которой могут предшествовать такие симптомы как чувствительность к свету, звукам, нарушение зрения и общая слабость. Эти сенсорные нарушения называются аурой, электрофизиологическим коррелятом которой является распространяющаяся корковая депрессия (РКД). Известно, что повышение уровня гомоцистеина у человека является фактором риска развития мигрени. Ранее нами было показано, что гипергомоцистеинемия (гГЦ) повышает чувствительность крыс к развитию РКД, также усиливает фотофобию и механическую аллодинию у крыс в модели хронической мигрени, вызванной нитроглицерином. Целью настоящей

работы был анализ возбудимости периферического звена системы тройничного нерва, ответственного за генерацию и проведение ноцицептивной информации. В работе анализировали частоту спайкования афферентов тройничного нерва в препарате полочерепа крысы, возбудимость нейронов тройничного ганглия, состояние тучных клеток у крыс с пренатальной гГЦ. Пренатальную гГЦ у крыс индуцировали диетой с повышенным уровнем метионина до и во время беременности у самок. В результате наших исследований было показано, что у крыс с пренатальной гГЦ: а) меньшие концентрации КС1 вызывали усиление частоты спайкования тройничного нерва; б) уменьшалась сила тока, вызывающая генерацию потенциалов действия, и отсутствовала аккомодация при генерации повторных спайков в нейронах тройничного ганглия; в) усиливалась дегрануляция тучных клеток в менингеальных оболочках. В контроле кратковременная аппликация гомоцистеина приводила к усилению частоты спайкования тройничного нерва и  $Ca^{2+}$ -ответы в нейронах тройничного ганглия, что связано с активацией НМДА рецепторов, без изменения состояния тучных клеток. Однако, в модели пренатальной гГЦ мы не наблюдали усиление ответа тройничного нерва и параметров кальциевых сигналов в ответ на аппликацию НМДА.

Таким образом, в условиях пренатальной гГЦ помимо усиления чувствительности к РКД, наблюдали повышение возбудимости периферического звена тройничного нерва и усиление дегрануляции тучных клеток. Полученные данные являются экспериментальным доказательством клинических данных о связи высокого уровня гомоцистеина и риска развития мигрени.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00100.*

### **ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕННИКА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОБОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕВРОПАТИЕЙ**

Шестакова Н. Н.<sup>1\*</sup>, Белинская Д. А.<sup>1</sup>, Сухов И. Б.<sup>1</sup>, Спасова А. П.<sup>2</sup>, Беляков М. В.<sup>3</sup>, Gateva P.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Медицинский институт Петрозаводского государственного университета, г. Петрозаводск*

<sup>3</sup>*ФГУП «НИИ ГПЭЧ», Ленинградская обл., гп Кузьмоловский*

<sup>4</sup>*Medical University, Sofia, Bulgaria*

\*e-mail: n\_shestakova@list.ru

Нейропатическая боль (НБ) возникает при поражении или дисфункции нервной системы, сопровождается патологическим возбуждением нейронов, гиперактивацией глутаматергической системы, развитию центральной сенситизации и НБ. Рецепторы NMDA (NMDAR) играют определяющую роль в развитии синдрома НБ. Прямая блокада NMDAR приводит к обезболиванию, но сопровождается негативными побочными эффектами. Опосредованным влиянием на NMDAR, приводящим к купированию НБ, является кальций-зависимая десенсибилизация NMDAR, возникающая при ингибировании натрий-кальциевого обменника (CNX).

На животной модели проведено комплексное химико-фармакологическое исследование селективного ингибитора NCX KB-R7943 как препарата для купирования НБ, вызванной сахарным диабетом I типа, в сравнении с действием амитриптилина (ATL), противоболевого препарата первой линии при диабетической нейропатии (ДН). Методом ВЭЖХ-МС/МС установлено, что KB-R7943 и ATL проникают через гематоэнцефалический барьер; количественно описана динамика распределения препаратов и их метаболитов в плазме крови, отделах мозга, сердце и моче.

Поведенческие тесты Рэнделл-Стеллито, формалиновый, Cold plate и принудительного плавания продемонстрировали противоболевой эффект KB-R7943, сопоставимый со стандартной терапией ATL, что выражается в снижении интенсивности термической, механической и химической аллодинии; KB-R7943 проявляет эффект как антидепрессант.

На основании результатов ЭКГ и тестирования в Открытом поле доказано, что KB-R7943 безопасен: введение KB-R7943 контрольным и диабетическим крысам не оказывает воздействия на работу сердца и не изменяет локомоторную активность. Напротив, ATL негативно влияет на проводящую систему сердца, что продемонстрировано как на животной модели, так и клиническими испытаниями.

Проверена безопасность терапии KB-R7943 на молекулярном уровне: проведена оценка уровня экспрессии генов, кодирующих белки ионных каналов, участвующих в патогенезе ДН и белков, регулирующих апоптоз, в образцах тканей отделов головного мозга. Выявлены гены, потенциальные маркеры ДН в гипоталамусе и гиппокампе: SCN9A, SACNA2D1, соотношение Вах/Vcl-2, показано положительное влияние на них терапии KB-R7943. Методами молекулярного моделирования изучен механизм взаимодействия KB-R7943 и NCX человека.

Сделан вывод, что поиск анальгетиков среди селективных ингибиторов NCX является новым перспективным направлением для разработки противоболевой терапии у пациентов с ДН.

*Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**Постерная секция: Проблемы боли: механизмы регуляции ноцицептивной системы**

**ПРИМЕНЕНИЕ КОНФОКАЛЬНОЙ И АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ  
ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КАНАЛОВ NaV1.8 НОЦИЦЕПТИВНОГО НЕЙРОНА**

Беринцева А. В. \*, Подзорова С. А., Халисов М. М., Пеннийянен В. А.

*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: berintsevaav@infran.ru

Na, К-АТФаза помимо хорошо известной насосной функции выполняет функцию трансдуктора сигнала, активируемая убаином в эндогенной концентрации (ЭУ). В литературе практически нет данных о внутриклеточных сигнальных путях, запускаемых убаином в ноцицептивном нейроне. Мы предполагаем, что в мембране сенсорного нейрона Na, К-АТФаза выполняет особую функцию, выступая в качестве мишени ЭУ и одновременно трансдуктора сигнала, участвуя в переработке ноцицептивной информации. Наши данные свидетельствуют, что ЭУ запускает два разных сигнальных процесса. Первый, быстрый процесс, приводит к модуляции активационного воротного устройства каналов NaV1.8, ответственных за первичное сенсорное кодирование ноцицептивных сигналов, что снижает их функциональную активность. Второй, медленный процесс, ведет к снижению плотности каналов NaV1.8 в мембране ноцицептивного нейрона. Мы предполагаем, в последнем случае ЭУ активируя трансдукторную функцию Na, К-АТФазы запускает Src-p38 MAPK путь, ведущий к снижению экспрессии гена SCN10A, экспрессирующего каналы NaV1.8. Цель работы: выяснить роль Na, К-АТФазы/Src-зависимой активации p38 MAPK каскада, запускаемого трансдуктор-опосредованно ЭУ, в регуляции экспрессии каналов Nav1.8.

Работа выполнена на ноцицептивных нейронах с применением методов диссоциированной культуры клеток, иммунофлуоресценции, конфокальной и атомно-силовой микроскопии (АСМ). Данные иммунофлуоресцентного анализа свидетельствуют о снижении уровня флуоресценции антител к каналам NaV1.8. Установлено, что ЭУ, активируя p38 MAPK каскад, вызывает снижение плотности каналов NaV1.8 в мембране ноцицептивного нейрона, что является следствием снижения экспрессии гена SCN10A. Применение метода АСМ позволило подтвердить вывод о том, что после воздействия ЭУ снижается плотность NaV1.8 каналов в мембране ноцицептивного нейрона.

Было обнаружено, что действие ЭУ приводит к увеличению жесткости мембраны сенсорных нейронов. Очевидно, снижение плотности встроенных в мембрану нейрона каналов NaV1.8 приводит к большей однородности мембраны и, как следствие к увеличению жесткости нейрона. Таким образом, ЭУ выполняет важнейшую функцию модуляции функциональной активности каналов NaV1.8 при взаимодействии с ноцицептивным нейроном.

Работа выполнялась на оборудовании ЦКП «Конфокальная микроскопия» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.

*Финансовая поддержка: Минобрнауки РФ (Соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022 г). в форме гранта на реализацию Программы НЦМУ «Павловский Центр «Интегративная физиология–медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

**НЕОДНОРОДНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЛУБОКОЙ БОЛИ,  
ИЗМЕРЕННЫХ НА ТЫЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ СТОПЫ ЧЕЛОВЕКА**

Добрецов М. Г. <sup>1,\*</sup>, Карнишкина О. Ю. <sup>1</sup>, Буханцева Д. С. <sup>2</sup>, Бабенко А. Ю. <sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: dobretsovmaxim@gmail.com

В ряде исследований (Добрецов и соавт., 2010) было показано, что измерения порога периферической глубокой боли (ППГБ) является простым и чувствительным методом определения инсулинопении. У диабетических и «преддиабетических» крыс этот порог оказался снижен. Однако, подобные исследования с участием человека не проводились и возможность раннего детектирования нарушений в выработке или действии инсулина у человека неизвестна. В качестве первого шага для решения этой проблемы нами было проведено клиническое исследование, целью которого было проанализировать распределение ППГБ среди «условно здоровых» лиц.

Обследовано 15 человек, не имеющих диагноза диабета, невропатии и других острых и хронических заболеваний. Исследование проводилось утром натощак. Измерение ППГБ проводили с помощью механического альгометра Wagner Instruments FDK5 с полукруглым, гладким аппликатором (площадь аппликатора 20 мм<sup>2</sup>) на тыльной поверхности стопы, ниже арочной артерии между плюсневыми костями 3-го и 4-го пальцев. ППГБ определяли как силу давления аппликатора (кг/см<sup>2</sup>), при которой испытуемый сообщал о первых признаках дискомфорта. Для каждого исследуемого было проведено 4 измерения ППГБ правой и левой стоп попеременно с интервалом не менее 60 секунд. Всем участникам исследования был проведен забор крови на глюкозу и измерены рост, вес, окружность талии (ОТ) и произведен расчет индекса массы тела (ИМТ).

В ходе проведенного исследования было обнаружено существование двух групп испытуемых: группа I – с низким и группа II – с высоким ППГБ (среднее значение ППГБ  $1.09 \pm 0.27$  кг/см<sup>2</sup> и  $2.14 \pm 0.15$  кг/см<sup>2</sup>, соответственно;  $p < 0.05$ ). В I группе преобладало количество женщин: 6 (75 %) женщин против 2 (25 %) мужчин, тогда как в II группе количество женщин – 3 (43 %) и мужчин – 4 (57 %). Однако, не было обнаружено статистически значимых отличий между этими группами ни по одному из других исследованных параметров: возраст, уровень глюкозы натощак, вес, рост, ОТ и ИМТ. Интересно, однако, что двое из испытуемых I группы имели в анамнезе подтвержденный COVID-19 и один из этих испытуемых имел эпизоды подтвержденной гипергликемии.

Проведенные исследования показывают неоднородное распределение ППГБ, измеренных на тыльной поверхности стопы «условно здоровых» лиц. Природа этой неоднородности нуждается в дальнейших исследованиях.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ВЛИЯНИЕ NO И CO НА АКТИВНОСТЬ АФФЕРЕНТОВ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА ПРИ ДЕЙСТВИИ АТФ И КАПСАИЦИНА**

Королёва К. С. \*, Ананьев А. С., Буглинина А. Д., Свитко С. О., Ситдикова Г. Ф.

*Казанский федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: k.s.koroleva@yandex.ru

Мигрень является широко распространённым заболеванием, характеризующимся сложным патогенезом и трудно поддающимся лечению. В связи с этим актуальным является исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе возникновения боли, для поиска новых, персонализированных, методов профилактики и лечения мигрени. Оксид азота (NO) и монооксид углерода (CO) является одной из эндогенных молекул, играющих ключевую роль в возникновении мигрени. АТФ и капсаицин являются классическими альгогенами и увеличение их внеклеточной концентрации приводит к активации P2X3 и TRPV1-рецепторов соответственно на афферентах тройничного нерва. Источником АТФ являются эндотелиальные клетки сосудов, тучные клетки, нервные окончания, повреждение тканей, тогда как TRPV1 рецепторы помимо капсаицина активируются повышением температуры, pH в пределах 5-6. Однако взаимодействие NO и CO с рецепторами TRPV1 и P2X3 – остается неизученным. В настоящем проекте изучали влияние NO и CO на активность рецепторов TRPV1 и P2X3 в периферических афферентах с помощью электрофизиологической регистрации потенциалов действия тройничного нерва в препаратах полушария черепа крысы. В качестве объекта исследования *ex vivo* использован препарат изолированного черепа крысы. Череп с внутренней стороны покрыт твердой оболочкой мозга, в которой проходят сосуды и нервные волокна. Данный объект является наиболее надежной моделью для исследования периферических отростков нейронов в механизмах боли при мигрени. Наше исследование показало, что экзогенно и эндогенно продуцируемый NO, а также экзогенный CO (CORM-2) проявляет про-ноцицептивное возбуждение в менингеальных афферентах тройничного нерва крысы, и эти эффекты не зависели от активации рецепторов P2X3 или TRPV1. Экзогенный NO и CO не оказывали положительного модулирующего влияния на про-ноцицептивный эффект АТФ. В тоже время острое или хроническое (нитроглицерин-индуцированная мигрень у крыс) введение NO усиливало про-ноцицептивные эффекты капсаицина, что может быть связано с S-нитрозилированием TRPV1 или других мишеней, влияющих на вызванное капсаицином возбуждение. На фоне CORM-2 наблюдается увеличение времени инактивации TRPV1 рецепторов по сравнению с контрольной группой экспериментов. Этот механизм может лежать в основе сенсibilизации афферентов тройничного нерва в модели мигрени, вызванной хроническим введением нитроглицерина. В связи с этим рецепторы TRPV1 можно рассматривать как привлекательную мишень для лекарственного вмешательства при хронической мигрени

*Финансовая поддержка: грант № МК-4584.2022.1.4.*

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НИТРОГЛИЦЕРИНА НА ТАКТИЛЬНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РАЗВИТИЕ ФОТОФОБИИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ДОФАМИНА**

Кочнева А. А. \*, Коновалова С. П., Герасимова Е. В.

*Научно-технологический университет «Сириус», пгт. Сириус, Краснодарский край*

\*e-mail: kochneva.aa@talantiuspeh.ru

Мигрень – хорошо известное неврологическое заболевание, чьи центральные и периферические механизмы патогенеза до сих пор остаются малоизученными. Ряд симптомов, характеризующих данное заболевание, включает помимо головной боли также зевоту, сонливость, тошноту и рвоту, которые связывают с дофаминергической системой. Клинические исследования показали повышение уровня дофамина в крови у пациентов с мигренью (Gruber, 2010). Данное исследование проводили на крысах трех групп: линия Wistar (n=12), дикий тип (WT, n=9), гетерозиготы по нокауту транспортера дофамина (DAT-NET, n=10). Для моделирования острой мигрени крысам внутрибрюшинно вводили нитроглицерин (НТГ) 10 мг/кг. Через 10, 70 и 130 минут после укола НТГ оценивали пороги чувствительности плантарной зоны задних лап с использованием нитей Фон Фрея по методике «Up&Down». Исследование тактильной чувствительности выявило более низкий порог чувствительности у крыс групп WT и DAT-

НЕТ ( $0.04 \pm 0.001$  г и  $0,076 \pm 0,028$  г, соответственно) по сравнению с Wistar ( $0.84 \pm 0.133$  г,  $p < 0.001$ ), но не между WT и DAT-НЕТ. Введение НТГ приводило к снижению порогов тактильной чувствительности относительно базовых у всех групп животных уже в течение 1 часа тестирования ( $p < 0.05$ ). В тесте «Темно-светлая камера», крысы линии Wistar до введения НТГ проводили больше времени в темном отсеке ( $128.2 \pm 40.5$  с), чем WT и DAT-НЕТ ( $56.5 \pm 25.3$  с ( $p < 0.05$ ) и  $17.8 \pm 7.9$  с ( $p < 0.001$ ), соответственно). Через 3 часа после введения НТГ время проведенное в темной камере у группы Wistar ( $142.4 \pm 7.1$  с) повысилось относительно фоновых значений ( $128.2 \pm 40.5$  с,  $p < 0.05$ ). У животных групп WT и DAT-НЕТ данный показатель достоверно не изменился.

Результаты исследования показали более низкий уровень тревожности и порогов тактильной чувствительности у крыс линии WT и DAT-НЕТ по сравнению с животными группы Wistar. Введение нитроглицерина вызывало быстрые изменения тактильной чувствительности у всех групп и развитие фотофобии/тревожности у крыс группы Wistar.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00328.*

### **ИЗМЕНЕНИЕ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ДЕЙСТВИЮ МЕХАНИЧЕСКОГО СТИМУЛА В УСЛОВИЯХ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ВЫЗВАННОГО ДЕЙСТВИЕМ ИНДОМЕТАЦИНА**

Пунина П. В.\*, Морозова О. Ю., Ярушкина Н. И.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: puninapv@infran.ru

Висцеральная боль является одним из симптомов заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включающих язвенную болезнь. В отличие от соматической боли, имеющей точную локализацию, висцеральная боль является диффузной и может «отражаться» в соматические области. Ранее нами было показано, что патологический процесс в ЖКТ, вызванный ulcerогенным действием индометацина (ИМ), сопровождается уменьшением соматической болевой чувствительности к действию термического стимула (Yagushkina et al., 2015). Цель настоящего исследования заключалась в изучении соматической болевой чувствительности к действию механического стимула в условиях патологического процесса в ЖКТ, индуцированного введением ИМ. Соматическую болевую чувствительность оценивали через 4 и 48 ч после введения ИМ (35 мг/кг, подкожно) или его растворителя (физиологический раствор) на основании порога болевой реакции в ответ на механическое воздействие на кожу стопы или живота (тест фон Фрея) у предварительно голодавших в течение 24 ч крыс. Болевым порогом являлась измеренная с помощью электронного алгезиметра BIO-EVF сила механического давления, при которой наблюдалось рефлекторное отдергивание стопы или втягивание брюшной стенки. Введение ИМ приводило к образованию геморрагических эрозий в желудке через 4 ч после его введения. Через 48 ч после введения ИМ не было обнаружено геморрагических эрозий в желудке, но при этом наблюдались повреждения в тонком кишечнике. Через 4 ч после введения ИМ голодавшим крысам, когда в желудке образовывались геморрагические эрозии, наблюдалось увеличение болевого порога на механическую стимуляцию лапы по сравнению с контролем (введение физиологического раствора), однако введение ИМ не влияло на болевой порог, вызванный механической стимуляцией живота. Через 48 ч после введения ИМ наблюдалось дальнейшее увеличение порога болевой реакции (соматическая гипоалгезия) на механическую стимуляцию кожи лапы, при этом порог болевой реакции на механическую стимуляцию кожи живота, наоборот, уменьшался (соматическая гипералгезия). Полученные данные свидетельствуют о том, что патологический процесс в ЖКТ может сопровождаться соматической гипоалгезией (ослаблением соматической болевой чувствительности) в области кожи стопы и соматической гипералгезией (усилением соматической болевой чувствительности) в области живота, при этом соматическая гипералгезия проявляется только на поздней стадии патологического процесса (через 48 ч после введения ИМ).

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.*

### **МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА КОДИРОВАНИЯ НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ: РОЛЬ МЕДЛЕННЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ**

Скребенков Е. А.<sup>1\*</sup>, Власова О. Л.<sup>1</sup>, Крылов Б. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*ФГБУН Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: skrebenkovea@gmail.com

Натриевые каналы Nav1.8 ноцицепторов участвуют в кодировании ноцицептивных сигналов полимодальных ноцицепторов, причем только высокочастотная составляющая этого импульсного ответа информирует мозг о болевом повреждающем воздействии. Специфическое снижение функциональной активности указанных каналов должно приводить к «выключению» именно этой высокочастотной компоненты, что позволит сохранить нормальное функционирование полимодальных механо-, термо- и хеморецепторов в случае возникновения хронической боли.

К сожалению, для ее лечения в арсенале практической медицины отсутствуют безопасные анальгетики, длительное использование которых было бы совершенно безопасным. Методом математического моделирования на основании ионной теории Ходжкина-Хаксли исследован механизм специфической модуляции функциональной активности каналов Nav1.8 и его роль в первичном сенсорном кодировании ноцицептивной информации. Этот механизм основан на уменьшении потенциалочувствительности указанных каналов за счет снижения эффективного заряда, переносимого их активационным воротным устройством. Впервые показано, что приводит к полному восстановлению нормальной функции стимул-ответ ноцицептивного нейрона. При этом специфически устраняется только высокочастотная компонента ответа его мембраны. Этого же эффекта можно добиться и при снижении плотности медленных натриевых каналов. Однако очевидно, что во втором случае действие фармакологических субстанций, претендующих на роль анальгетиков, будет менее специфично, поскольку становится вероятным их взаимодействие с другими представителями суперсемейства натриевых каналов.

*Финансовая поддержка: Государственная Программа ГП-47 “Научное и технологическое развитие Российской Федерации” (2019-2030), тема 0134-2019-0001.*

---

## **Симпозиум Физиологические и молекулярные механизмы стресса: точки роста и трансляционные аспекты**

### **ГИПОКСИЧЕСКИЙ СТРЕСС ВО ВРЕМЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ВЫЗЫВАЕТ ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС**

Ветровой О. В.<sup>1,2\*</sup>, Стратилев В. А.<sup>1</sup>, Тюлькова Е. И.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: vov210292@yandex.ru

Патологии развития мозга, вызванные гипоксией плода, во многом определяются выработкой стрессорных гормонов организмом матери и чрезмерной глюкокортикоидной стимуляцией развивающегося мозга, которая может «запечатлеться» на всю жизнь на эпигенетическом уровне в нарушении чувствительности рецепции глюкокортикоидов экстрагипоталамическими структурами мозга, ведя к нарушению отрицательной обратной связи и, как следствие, завершаясь повышенной базальной выработкой кортикостероидов и повышенной глюкокортикоидной стимуляцией реципиентных органов и тканей. Целью данной работы было проведение детального анализа особенностей функционирования глюкокортикоидной системы в структурах мозга взрослых крыс, переживших пренатальную гипоксию (ПГ, 3 сеанса по 3 часа при 180 мм.рт.ст. с интервалами в 24 часа) на 14, 15 и 16-е сутки эмбрионального развития, а также при их реакции на слабый стресс (СС).

ПГ вызывает значительные нарушения транскрипции и трансляции глюкокортикоидных рецепторов (ГР) и глюкокортикоид-зависимой транскрипции в гиппокампе и медиальной префронтальной коре, но не в амигдале, по сравнению с контролем. В частности, нарушенная экспрессия ГР в гиппокампе и префронтальной коре сопровождается снижением количества мРНК и белковой экспрессии альфа-7 субъединицы никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, что играет существенную роль в формировании склонности к аддиктивным состояниям. В ответ на СС у ПГ крыс наблюдаются слабые изменения активности глюкокортикоидной системы, в то время как у контрольных животных индуцированная СС активность глюкокортикоидной системы в этих структурах мозга сходна с таковой у интактных животных с ПГ. Нарушение активности глюкокортикоидной системы в экстрагипоталамических структурах головного мозга ПГ крыс сопровождается повышением уровня гипоталамического кортиколиберина по сравнению с контролем независимо от СС. Синтез проопиомеланокортина (ПОМК) в гипофизе и выброс адренокортикотропного гормона (АКТГ) в кровь снижаются в ответ на СС у контрольных крыс, что демонстрирует механизм глюкокортикоидной отрицательной обратной связи. В то же время в гипофизе ПГ крыс обнаружены сниженные уровни ПОМК независимо от СС.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенных перестройках активности глюкокортикоидной системы в структурах мозга крыс, переживших пренатальную гипоксию, предопределяющих развитие хронического депрессивно-подобного состояния, сопряженного со сниженной пластичностью реакций на внешние стимулы.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-00003.*

**ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И ДИСТАНТНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ГИППОКАМПА: ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИНСУЛЬТА НА ГРЫЗУНАХ**

Гуляева Н. В.<sup>1,2\*</sup>, Онуфриев М. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьевой» ДЗМ, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

\*e-mail: nata\_gul@ihna.ru

Прогресс в лечении ишемического инсульта (ИИ) и его отдаленных последствий происходит удручающе медленно из-за недостаточного понимания механизмов патогенеза нарушений, в т. ч. происходящих в отдаленный период, когда неврологические признаки острого ИИ уже не проявляются. Важнейший фактор, вовлеченность в развитие постинсультной патологии мозга гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), в основном игнорируется. Тем не менее, как клинические данные, так и результаты моделирования ИИ на грызунах показывают, что глюкокортикоиды, гормоны этой стресс-реализующей системы, участвуют в индуцированной ИИ острой и хронической дисфункции мозга. Повышенный уровень кортизола в остром периоде ИИ рассматривается как биомаркер высокой смертности и худшего прогноза выздоровления, однако детальные механизмы вовлечения дисфункции ГГАС в отсроченные постинсультные когнитивные и эмоциональные расстройства остаются не до конца изученными. Анализ вызванных ИИ изменений ГГАС и предполагаемой связи кортикоид-зависимого отсроченного повреждения гиппокампа с постинсультными нарушениями функции мозга в эксперименте и клинике подтверждает наличие ассоциации избыточной секреции глюкокортикоидов с изменениями функционирования гиппокампа и развитием когнитивных расстройств. Трансляционно важной точкой роста в преодолении разрыва между пониманием механизмов патогенеза и течением ИИ в клинике является изучение участия нарушений ГГАС и связанной с ними дисфункции гиппокампа на разных стадиях ИИ. Для этого необходимо усовершенствовать и использовать валидные модели ИИ на грызунах, воспроизводящие состояние ГГАС в разных клинических вариантах ИИ, и это следует учитывать при планировании доклинических исследований. В клинических исследованиях ИИ целесообразно принимать во внимание диагностический и прогностический потенциал кортизола и других гормонов ГГАС. Наконец, важно выявлять больных ИИ со стойким нарушением ГГАС. Пациенты группы риска с высоким уровнем кортизола, склонные к дистантным повреждениям гиппокампа, должны находиться под наблюдением, поскольку дисфункция гиппокампа может быть основой развития постинсультных когнитивных и эмоциональных расстройств, а также эпилепсии.

**УПРАВЛЕНИЕ КЛЕТОЧНЫМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ ОТВЕТАМИ НА СТРЕСС ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИЕЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ МОЗГА**

Дыгало Н. Н.\*, Калинина Т. С., Булыгина В. В., Комышева Н. П., Баннова А. В., Дрозд У. С., Сухарева Е. В., Шишкина Г. Т., Ланшаков Д. А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

\*e-mail: dygalo@bionet.nsc.ru

В основе поведения лежит активность центральной нервной системы, обеспечиваемая функционированием больших и локальных нейронных сетей мозга. Активность и взаимодействие нейронных ансамблей изменяются под влиянием внешних и/или внутренних стрессовых стимулов, что, как полагают, определяет клеточные и поведенческие ответы на стресс. Логично предположить возможность коррекции клеточных ответов на стресс и поведения путем целенаправленного повышения или снижения активности одной или нескольких групп взаимодействующих нейронов. В данной работе оценка такой возможности проводилась с помощью хемогенетической модуляции активности нейронов, участвующих в регуляции поведения, в том числе и при остром стрессе. Были использованы AAV векторы, экспрессирующие после введения в миндалину в глутаматергических нейронах структуры специфические рецепторы -DREADDs (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs), которые под влиянием Clozapine-N-oxide (CNO) повышали (CaMKIIa-hM3D(Gq)-mCherry), снижали (CaMKIIa-hM4D(Gi)-mCherry) или не меняли (CaMKIIa-Egfp) активность нейронов. Стимуляция активирующего DREADD ослабляла через 30 мин депрессивно-подобное поведение ювенильных и взрослых крыс в тесте «подвешивание за хвост» (TST), эффект, которому сопутствовало увеличение уровня мРНК *bdnf* в префронтальной коре. В отличие от депрессивно-подобного поведения, влияние хемогенетических воздействий на тревожность, оцененное в тесте «светлый/темный бокс» (LDB), было обнаружено лишь у взрослых крыс, которые при стимуляции в их миндалине DREADD, угнетающего активность нейронов, скрывались в темном отсеке LDB в 3 раза быстрее, чем животные всех остальных групп. Причина такого поведения этих животных могла состоять в снижении активности глутаматергических нейронов миндалины, оцененной по уровню белка c-Fos, а также содержания нейротрофина BDNF в этих нейронах, обеспечивающего, как считается, поведенческий ответ на стресс. Хемогенетическая модуляция активности глутаматергических нейронов базолатеральной миндалины молодых и взрослых крыс вызывала как зависимые, так и независимые от возраста изменения экспрессии BDNF в мозге, некоторые из которых способны обуславливать возрастные особенности по-

веденческих ответов. В целом хомогенетическая модуляция активности глутаматергических нейронов миндалины способна влиять как на нейрохимические (с-Fos и BDNF), так и поведенческие ответы на кратковременный стресс.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований (№ 20-015-00129) и бюджет (№ FWNR-2022-0023).*

### **МОДЕЛЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ КРЫС: НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ?**

Крупина Н. А. \*, Ширенова С. Д., Хлебникова Н. Н.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва*

\*e-mail: krupina-na@yandex.ru

Для социальных видов млекопитающих, включая человека, коммуникации с представителями своего сообщества являются сформировавшимся в эволюции важным условием выживания. Социальная изоляция / депривация – источник хронического стресса, как у людей, так и у социальных животных (Xia, Li, 2018). Хронический стресс социальной изоляции (СИ) может приводить к выраженным негативным последствиям у человека и животных по целому ряду показателей эмоционально-мотивационного поведения и когнитивной деятельности, а также к развитию психосоматических расстройств. В настоящее время недостаточно данных о последствиях СИ при значительном увеличении ее длительности и о половых различиях ответа на такой стресс. Цель настоящей работы – проанализировать нарушения поведения, когнитивных функций, иммуновоспалительных и нейрохимических показателей у крыс обоего пола на модели социальной изоляции, пролонгированной до 9-10,5 мес., с позиции трансляционной медицины.

По одной схеме проведены три серии исследований на 190 белых крысах Wistar. Крысят отсаживали от матерей в возрасте примерно 1 мес. С использованием общепринятых методов в динамике СИ оценивали эмоционально-мотивационное состояние крыс и их когнитивные функции. Эксперименты на животных проводили под контролем Этического комитета ФГБНУ «НИИОПП». По завершении поведенческих исследований с помощью иммуноферментного анализа определяли уровень кортикостерона в крови, в структурах мозга оценивали экспрессию белков методом Вестерн-блоттинга и содержание моноаминов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Сравнительный анализ эффектов длительной СИ у самцов и самок крыс выявил более выраженные нарушения обучения и памяти, эмоционального и социального поведения у самок, что сопровождалось изменением уровня молекулярных маркеров нейропластичности, снижением уровня провоспалительных цитокинов, повышением экспрессии пролинспецифических пептидаз, а также более выраженным изменением активности катехоламинергических систем в структурах мозга (Крупина et al., 2020; Ширенова и др., 2021, 2022; Shirenova et al., 2023). У самок обнаружена смена стратегий преодоления стресса при пролонгировании СИ от увеличения социального предпочтения к снижению социальности и предпочтения «социальной новизны».

На основании полученных данных модель пролонгированной до многих месяцев СИ, несмотря на практические ограничения ее использования вследствие большой длительности, может быть полезной для исследований в области трансляционной медицины.

### **СТРЕСС В ОНТОГЕНЕЗЕ КАК ИСТОЧНИК БОЛЕЗНИ: РОЛЬ ОТЦОВ**

Ордян Н. Э.<sup>1,\*</sup>, Пивина С. Г.<sup>1</sup>, Малышева О. В.<sup>1,2</sup>, Ракицкая В. В.<sup>1</sup>, Акулова В. К.<sup>1</sup>,  
Холова Г. И.<sup>1</sup>, Шигалугова Е. Д.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: neo@infran.ru

**Введение.** Многочисленные экспериментальные и клинические данные указывают на значимое влияние неблагоприятных воздействий на организм отца в отношении нарушений физиологических функций у их потомков и предрасполагать к развитию различных заболеваний. Особое место в ряду неблагоприятных факторов, воздействующих на родителей, занимают те, которые приводят к изменению гормонального баланса, прежде всего, гормонов стресса – глюкокортикоидов. Их изменение наблюдается не только в результате стресса, но и при различных психических заболеваниях, например, при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР), которое в человеческой популяции коррелирует с воздействием травматических стрессовых факторов. В своих исследованиях основное внимание мы сосредоточили на экспериментальной проверке гипотезы о том, что ПТСР, которым отцы страдают в репродуктивном возрасте, может негативно сказываться на физиологических функциях их потомков.

**Методы.** Для моделирования ПТСР в эксперименте использовали парадигму «стресс-рестресс» как наиболее полно воспроизводящую клиническую картину заболевания. У потомков самцов крыс со сформированным ПТСР-подобным состоянием исследовали соматическое развитие, поведенческий фенотип и память. С целью выявления механизмов эффектов отцовского ПТСР у самцов анализировали содержания малых некодирующих РНК в сперматозоидах методом NGS.



**Результаты.** Потомство, рожденное от самцов с моделированием ПТСР, отставало в соматическом развитии от потомков контрольных самцов до 10 дня жизни. Анализ выживаемости крысят в пометах выявил, что травматический стресс и рестресс самцов-отцов значительно снижал выживаемость потомков самцов, но не самок. У половозрелых потомков самцов выявлено снижение уровня тестостерона и ухудшение памяти, сопровождающееся пониженной экспрессии гена инсулиноподобного фактора роста 2 в головном мозге. Потомки самки проявляли определенную устойчивость к стрессу отцов: изменение их поведенческого фенотипа и памяти были незначительными. Анализ спектра малых РНК в сперматозоидах стрессированных самцов показал изменение экспрессии 27 *miRNAs* и 77 микроРНК. Среди генов-мишеней этих микроРНК существуют гены, продукты которых могут быть вовлечены в такие механизмы передачи отцовских эффектов потомству, как изменения метилирования ДНК, модификации гистонов и РНК-интерференции.

**Заключение.** Одним из механизмов, ответственных за передачу отцовских эффектов потомству, может быть, изменение спектра регуляторных некодирующих РНК в сперматозоидах.

### **ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ И СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ У СТАРЕЮЩИХ КРЫС WKY И SHR, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ИЗОЛЯЦИЮ**

Степаничев М. Ю.\*

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: m\_stepanichev@ihna.ru

Социальное дистанцирование и изоляция стали популярными мерами борьбы с пандемией COVID19. Между тем социальная изоляция является достаточно сильным стрессором, оказывающим выраженные эффекты на развитие и созревание нервной системы. Эффекты социальной изоляции (СИ) в старшей возрастной группе, характеризующейся манифестацией различных коморбидных патологий, проявляются в виде усиления симптоматики хронических заболеваний, развития депрессивных состояний и когнитивных нарушений. Однако изменения поведения у стареющих животных вследствие изоляции и механизмы, лежащие в их основе, исследованы относительно слабо. В этой работе изучали изменения поведения после трёхмесячной СИ стареющих животных WKY и SHR. СИ препятствовала набору массы тела, но не приводила к значимым изменениям артериального давления. Практически во всех поведенческих тестах крысы SHR демонстрировали более высокий уровень двигательной активности. Крысы WKY были более тревожны по сравнению с SHR, а СИ усиливала тревожность у крыс обоих генотипов. Не наблюдалось развития депрессивноподобного состояния у крыс в результате СИ. У всех крыс наблюдалась выраженная габуитуация в условиях теста «открытое поле». И самцы WKY, и самцы SHR демонстрировали способности к решению пространственной задачи в лабиринте Барнс, но СИ вызывала нарушения долговременной памяти у крыс SHR. У крыс SHR также была хуже выражена способность к адаптации когнитивной деятельности при изменении условий эксперимента (*cognitive flexibility*), особенно после перенесенной СИ. СИ изменяла реакцию на острый стресс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, но не симпатно-адреналовой системы у крыс SHR. Таким образом, СИ приводила к усилению тревожности и нарушениям когнитивных функций, а также изменению стресс-реактивности, которые были более выражены у стареющих крыс SHR по сравнению с крысами WKY.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-015-00132.*

### **ПСИХОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЕВОГО СТРЕССА И ФОРМИРОВАНИЯ ПТСР В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

Федотова Ю. О.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: julia.fedotova@mail.ru

Изучение механизмов боевого стресса и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у военных является одной из наиболее актуальных проблем фундаментальной медицины, в реалиях нашего времени. Несмотря на тщательный отбор по критериям профессиональной пригодности военнослужащих для участия в боевых действиях, вероятность ПТСР после военных конфликтов весьма высока (примерно 40%). Исследователи полагают, что распространенность ПТСР зависит от интенсивности стрессовых событий во время военных действий. При этом сами военные могут быть частично защищены за счет специальной подготовки и выработанных навыков выживания в военной обстановке. ПТСР развивается у людей, которые напрямую подвергаются стрессу, у тех, кто присутствует при трагедии, значительно реже, но встречается у лиц, узнавших, о произошедшей трагедии (это могут быть близкие погибшего человека).

ПТСР приводит к нарушениям функционирования нейроэндокринной системы, а также встречаются соматические проявления. Не вызывает сомнения, что в зависимости от длительности и интенсивности воздействия психической травмы увеличивается вероятность и развития ПТСР. При этом, ряд исследователей высказывают мнение о том, что отдельные психотравмы, такие как пытки, всегда вызывают ПТСР. Многочисленными исследованиями продемонстрировано существенное значение боевого стресса в развитии психосоматических расстройств у военных. Как регистрируемые осложнения боевого стресса, так и ПТСР у военных включают в себя схожие поведен-

ческие расстройства, а также сходные нарушения нейроэндокринной регуляции, и сходный спектр коморбидных заболеваний. Известно, что боевой стресс является пусковым звеном для ПТСР у военных. Поэтому одним из важнейших современных направлений исследований является анализ патогенетических связей между боевым стрессом и ПТСР. Эта проблема исследуется как на уровне анализа клинических данных, так и на уровне экспериментального моделирования боевого стресса. На основании клинических наблюдений охарактеризована специфика адаптивных и дезадаптивных реакций организма в ходе боевого стресса.

В условиях боевого стресса и развития ПТСР у военных, стандартно рекомендуемые схемы лечения согласно фармакопротоколу недостаточно эффективны, в связи с чем, актуальным становится изыскание новых стратегий лечения, особенно для нон-респондеров.

Таким образом, в условиях современной реальности необходим поиск новых подходов для профилактики развития и формирования ПТСР у военных.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00115.*

### **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТРЕССОРНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ОСНОВЕ РЕСВЕРАТРОЛА**

Цейликман В. Э.<sup>1,\*</sup>, Цейликман О. Б.<sup>1</sup>, Шатилов В. А.<sup>1</sup>, Жуков М. С.<sup>1</sup>, Аристов М. Р.<sup>2</sup>, Кошелев А. Г.<sup>2</sup>, Мануйлов Г. В.<sup>2</sup>, Эпиташвили А. Е.<sup>2</sup>, Букша И. А.<sup>2</sup>, Липатов И. А.<sup>2</sup>, Егоров О. Н.<sup>2</sup>, Лукин А. А.<sup>1</sup>, Карпенко М. Н.<sup>3</sup>, Майстренко Е. А.<sup>3,1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ Южно-Уральский государственный университет (НИУ), г. Челябинск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, г. Челябинск

<sup>3</sup>ФГБНУ Институт экспериментальной Медицины, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: vadimed@yandex.ru

Связанная со стрессом психологическая травма, является триггером синдрома посттравматических стрессорных расстройств (ПТСР). ПТСР является социально-значимым заболеванием, для которого до сих пор не удалось предложить эффективную фармакологическую коррекцию. Препаратами первой линии при лечении ПТСР являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗы), основной мишенью для которых является серотониновый транспортер. Исходя из особенностей патогенеза ПТСР очевидно, что для лечения этого заболевания требуются биологически активные вещества политаргетного характера. Ресвератрол, природный фитоаллекин, растительного происхождения полностью соответствует этому критерию. Во-первых, среди многочисленных защитных эффектов ресвератрола присутствует антистрессорный, который проявляется в способности снижать уровень тревожности, депрессивное поведение, а также улучшать когнитивные способности экспериментальных животных. Более того уже имеются эпизодические исследования, демонстрирующие способность ресвератрола ограничивать поведенческие расстройства при экспериментальном ПТСР. Во-вторых, возможности всех применяемых для коррекции ПТСР фармакологических препаратов сводятся исключительно к ограничению выраженности психиатрической симптоматики. разносторонние защитные эффекты ресвератрола могут купировать ряд осложнений ПТСР. В-третьих, учитывая наличия у ресвератрола множества защитных эффектов, представленные на его основе функциональные продукты возможно перепрофилировать длянутрицевтической поддержке терапии различных заболеваний. На экспериментальной модели ПТСР в виде предаторного стресса, установлено, что введение ресвератрола: а) существенно ограничивало выраженность тревожных расстройств; б) предупреждало вызванные ПТСР изменения экспрессии генов нейротрофинов в гиппокампе; в) компенсаторно увеличивало интенсивность постстрессорного повышения уровня экспрессии генов дофаминового транспортера и каткхол-О-метил трансферазы в гиппокампе; г) в гиппокампе и в печени снижало активности моноаминоксидаз и окислительного стресса; д) в печени снижало активности ферментов тканевого метаболизма глюкокортикоидов. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования ресвератрола для коррекции ПТСР.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (Региональный грант, Челябинская область) № 23-15-20040.*

### **Постерная секция: Физиологические и молекулярные механизмы стресса: точки роста и трансляционные аспекты**

#### **TRKB, T1 РЕЦЕПТОР В МЕХАНИЗМАХ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ У МЫШЕЙ**

Алсаллум М. \*, Ильчибаева Т., Цыбко А., Ерёмин Д., Науменко В.

*Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: mr7salloum@gmail.com

Депрессия – одно из самых тяжелых психических расстройств, существенно снижающих качество жизни пациентов. Однако, поскольку доступные антидепрессанты по-прежнему эффективны не для всех пациентов, крайне

актуальной проблемой современной нейронауки является изучение механизмов депрессии.

Ранее мы обнаружили, что уровень рецептора TrkB.T1 снижен в гиппокампе мышей линии ASC (мышь с генетически детерминированным депрессивно-подобным поведением) по сравнению с «нормальными» мышами линии C57BL/6. В нашем исследовании мы индуцировали сверхэкспрессию TrkB.T1 рецептора в гиппокампе мышей ASC для изучения роли TrkB.T1 в механизмах депрессивно-подобного поведения. Используя аденоассоциированные вирусы в качестве носителей гена, кодирующего TrkB.T1, мы индуцировали сверхэкспрессию TrkB.T1 и изучали ее влияние на экспрессию ключевых генов серотониновой и BDNF систем мозга. Также мы оценили влияние сверхэкспрессии TrkB.T1 рецептора на различные виды поведения. Было обнаружено, что TrkB.T1 рецептор вовлечен в регуляцию агрессивного поведения, тревожности и депрессивно-подобного поведения у мышей линии ASC. Принимая во внимание наши результаты, мы считаем, что TrkB.T1 рецептор может служить мишенью для создания антидепрессантов нового поколения.

### **СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ТРЕВОЖНОСТИ У КРЫС И ГЛИОВАСКУЛЯРНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЧЕРНОЙ СУБСТАНЦИИ МОЗГА В МОДЕЛИ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ**

Аникаева М. С.<sup>1\*</sup>, Сергеева Т. Н.<sup>1</sup>, Жежеева О. А.<sup>1</sup>, Николенко В. Н.<sup>2</sup>, Сергеев В. Г.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Удмуртский государственный университет, г. Ижевск

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, г. Москва

<sup>3</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

\*e-mail: mariaanikaeva@mail.ru

Нейровоспаление является одним из ключевых патофизиологических механизмов спорадических форм нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Паркинсона (БП). Остается открытым вопрос о влиянии индивидуальных различий в уровне тревожности на интенсивность нейровоспалительного процесса. Целью работы стало исследование связи между уровнем тревожности у крыс и выраженностью молекулярных и клеточных изменений, характерных для нейровоспаления в черной субстанции (ЧС), вызванных введением в неё бактериального липополисахарида (ЛПС).

Исследование проведено на 32 самцах линии Вистар, весом 280-320 гр., содержащихся в стандартных условиях и разделенных на основе тестирования в крестообразном лабиринте на группы животных с низкой и высокой тревожностью, которые, в свою очередь, делились на контрольную и основную группы. Животным вводили при помощи стереотаксиса унилатерально в ЧС 2 мкл стерильного физиологического раствора (контроль) или 2 мкл 0,01 % раствора ЛПС (основная группа). Через 8 недель после введения растворов в область черной субстанции извлекали мозг для гистохимического (лектин томата) и иммуногистохимического (GFAP, МНС II и TNF- $\alpha$ ) окрашивания криостатных срезов. Морфометрические исследования проводили при помощи компьютерных программ ImagePro Insight 7.0 и AngioTool.

Интранигральное введение ЛПС животным с низкой тревожностью вызывало достоверный рост в ЧС количества микроглии и астроглии. В то же время, после введения ЛПС у высокотревожных животных обнаруживали достоверно более высокие уровни количества микроглии и астроглии по сравнению с низкотревожными. Кроме того, у них обнаруживали экспрессию в микроглиальных клетках провоспалительного TNF- $\alpha$  и увеличение количества и ветвления сосудов микроциркуляторного русла.

Наблюдаемые изменения свидетельствуют об индуцировании нейровоспаления и ремоделирования обменного русла в ЧС в ответ на провоцирующее воздействие бактериального эндотоксина у крыс с базальной высокой тревожностью.

### **ОЦЕНКА ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗЫ В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ ПРИ ПРЕРЫВИСТОМ ХРОНИЧЕСКОМ СПАИВАНИИ У САМОК КРЫС WISTAR**

Антонова И. В.<sup>1,\*</sup>, Дорофейкова М. В.<sup>1,2</sup>, Веракса А. Е.<sup>1</sup>, Громова Г. Е.<sup>1</sup>, Морина И. Ю.<sup>1</sup>, Егоров А. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Institute of Developmental Neurophysiology, Center for Molecular Neurobiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

\*e-mail: risha.irina999@mail.ru

Проблема алкоголизма остается одной из самых актуальных в мире. Формирование алкогольной зависимости происходит при участии системы награды и подкрепления. Подкрепляющий эффект алкоголя способствует выбросу дофамина при потреблении малых доз, но приводит к снижению дофамина при хроническом потреблении алкоголя. Пол также может оказывать существенное влияние на предпочтение и потребление алкоголя. Считается, что самки крыс более уязвимы к воздействию алкоголя вследствие влияния гормонов и различий в уровне метаболизма, по сравнению с самцами. Тирозингидроксилаза (ТГ) – основной фермент, лимитирующий скорость синтеза дофамина. Исследование количества ТГ в тканях мозга позволяет определить локализацию, дифференцировку и развитие дофаминергических нейронов.

Целью работы было исследование предпочтения алкоголя и оценка изменений уровня ТГ в области прилежащего ядра в условиях прерывистого спаивания с пероральным введением этанола у самок и самцов крыс Wistar.

Эксперимент проведен на 4х группах крыс: Wistar male eth (n=10), Wistar fem eth (n=10)–в режиме 2 через 2 суток перорально получали 18.12мл/кг 35 %-го этанола, в общем количестве 12 доз; Wistar male wat (n=10) и Wistar fem wat (n=10)–контрольные группы, в таком же режиме получали воду. Для оценки предпочтения алкоголя был использован тест «Двухстаканная проба» до и спустя неделю после прерывистого спаивания. После окончания алкоголизации из каждой группы в случайном порядке было взято по 4 мозга для изучения ТГ. Исследование ТГ проводилось с помощью иммуногистохимического (АВС-ДАБ) метода на фронтальных срезах мозга (20мкм). Были использованы первичные антитела мыши против ТГ (ТГ, Sigma, США), разведенные 1:1500, вторичных антитела козы против IgG мыши, конъюгированные с биотином (VectorLabs., Великобритания), разведенные 1:600 и раствор стрептовидин–пероксидазы (BioLegend, США), разведенной 1:700.

По результатам теста «Двухстаканная проба», самки, но не самцы, изначально проявляли интерес к этанолу и снижали предпочтение этанола после спаивания. При анализе результатов иммуногистохимического исследования было выявлено повышение уровня ТГ у самок Wistar, подвергавшихся спаиванию по сравнению с алкоголизированными самцами. Таким образом, были проявлены половые различия в уровне предпочтения алкоголя и количестве ТГ в прилежащем ядре у самок и самцов крыс Wistar при прерывистом введении высокопроцентного этанола.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **СУБСТАНЦИЯ Р КАК РЕГУЛЯТОР СОДЕРЖАНИЯ ГЛИКОПРОТЕИНОВ ПЕЧЕНИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО СТРЕССА**

Воронцова Т. С. \*, Васильева Н. Н., Елисеева Е. В., Пермяков А. А., Исакова Л. С.

*Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск*

\*e-mail: solnoshko@udm.ru

Важным органом в регулирования процессов гомеостаза в организме является печень; которая отвечает на изменения окружающей среды, и как следствие является причиной изменений функции и структуры данного органа. Причиной функциональных органных расстройств при стрессе возможно, является сдвиг в метаболизме гликопротеинов, формирующих систему, которая осуществляет структурообразующую функцию различных органов, определяет полиморфизм, контролирует дифференцировку эпителия, принимает участие в регенерации тканей.

Цель работы – оценить влияние субстанции Р на уровень гликопротеинов в печени у экспериментальных животных с различной стресс-устойчивостью при действии техногенного стресса.

Эксперименты проведены на белых крысах-самцах. Животных подвергали действию техногенного вращающегося электрического поля (ВЭП) – патент на полезную модель № 166292 «Устройство для исследования влияния вращающегося электрического поля на биологические объекты». Опыты проводились ежедневно по 60 минут в течение 20 дней.

Для ранжирования животных на группы использовали тест «открытое поле» по Е. В. Коплик (2002). В ходе исследования проводили видеосъемку, и регистрировали следующие поведенческие показатели: время первого движения и выхода в центр, количество пересеченных квадратов. В зависимости от результатов крысы были разделены на три группы: стресс-устойчивые ( $K_{уст} = 2,00-5,00$ ), стресс-неустойчивые ( $K_{уст} = 0,30-0,70$ ) и амбивалентные ( $K_{уст} = 0,8-1,99$ ).

В плазме крови фотометрическим методом определяли уровень сиаловых кислот, мукопротеинов, фукозы и фукозидазы до, на 10 и 20 день воздействия ВЭП. Субстанцию Р (Sigma, USA) вводили в дозе 25 мкг/кг, растворенной в 1 мл 0,9 % NaCl через день внутривенно в течение 20 дней, на фоне ежедневного воздействия ВЭП в течение 60 мин.

На 10 день влияния ВЭП во всех группах повышалось содержание сиаловых кислот, мукопротеинов, а также уровень фукозы и активность  $\alpha$ -L-фукозидазы в гомогенате печени, что характерно для преобладания катаболических процессов. К 20 дню влияния ВЭП интенсивность процессов распада гликопротеинов в гомогенате печени снижалась во всех группах особей. Введение субстанции Р ограничивало эффекты ВЭП в отношении содержания гликопротеинов в гомогенате печени. Наибольшие изменения наблюдались у стресс-неустойчивых особей.

Таким образом, субстанция Р ограничивала влияние техногенного стресса на содержание гликопротеинов в печени у животных с различной устойчивостью к стрессу, наибольшие изменения наблюдались у стресс-неустойчивых особей.

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ НА ОСТРОЕ СТРЕССОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ В УСЛОВИЯХ ПОСТОЯННОГО ОСВЕЩЕНИЯ**

Гончарова Н. Д. \*, Чигарова О. А., Оганян Т. Э., Тимошенко Н. В.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи*

\*e-mail: ndgoncharova@mail.ru

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система (ГГАС) – ключевая адаптивная нейроэндокринная система, дисфункции которой играют важную роль в увеличении частоты стресс-зависимой возрастной патологии. Среди факторов окружающей среды, влияющих на увеличение возрастной патологии, большое значение отводится нарушениям в природном цикле свет–темнота, особенно с увеличением освещенности в ночное время. В то время как разрыв цикла свет-темнота давно известен как мощный поведенческий стрессор, мало известно относительно стресс-реактивности ГГАС в условиях постоянного освещения (СЛ). Целью настоящего исследования явилось изучение возрастных особенностей реакции ГГАС на острое психоэмоциональное стрессовое воздействие (ОСВ) в условиях хронического СЛ на трансляционной модели лабораторных приматов. Молодые и старые самки макак-резусов подвергались СЛ (24 ч свет/сутки, в течение 4-8 нед, 330-400 lux с помощью обычных светодиодных ламп, «Navigator» 71 302 NLL-G-T8-18-230-4K-G13, Москва). Контрольные молодые и старые животные находились в помещении с природным освещением в течение дня и отсутствием освещения ночью (стандартное освещение, СЛ) в течение 4-8 нед. Все животные подвергались ОСВ (нежесткой иммобилизации в течение 2 ч), функциональным тестам с кортиколиберином и аргинином-вазопрессином, изучению циркадианных ритмов уровней кортизола (КОРТ) и пинеального гормона мелатонина (МЕЛ) в плазме крови. Впервые был выявлен ингибирующий эффект СЛ на реакцию коры надпочечников на ОСВ у всех индивидов, независимо от возраста и предшествующего стрессу поведения, механизмы которого были возраст-зависимыми: вследствие ингибирования гипофизарной секреции кортикотропина (АКТГ) у молодых животных и преимущественно без воздействия на секрецию АКТГ у старых особей. Существенным нарушениям подвергалась также суточная динамика концентрации КОРТ при отсутствии значимых изменений в циркадианном ритме МЕЛ. Выявленные нарушения в функционировании ГГАС на фоне хронического СЛ свидетельствуют о потенциальном риске ослабления адаптационных способностей организма и формировании патофизиологических условий для стресс-зависимой патологии и ускоренного старения.

**ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И УСЛОВИЙ СОДЕРЖАНИЯ НА ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ КРЫС**

Зайченко М. И. \*, Сидорина В. В., Шаркова А. В., Груздева В. А., Герасимова Ю. А., Павлова И. В., Брошевицкая Н. Д., Григорьян Г. А.

*ФБГУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: mariya-zajchenko@yandex.ru

**Введение.** Известно, что стресс в раннем возрасте вызывает дисрегуляцию гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой и иммунной систем, повышая чувствительность нейровоспалительной системы на повторные стрессовые воздействия. Важную роль в регуляции поведенческих функций играют условия содержания: длительная социальная изоляция (СИ), обогащенная среда (ОС) и скученные (СК) условия проживания. Целью настоящей работы было исследование влияния раннего стресса и условий содержания крыс на проявление когнитивных функций (обучения и памяти).

**Методы исследования.** Опыты проведены на крысах линии Вистар обоего пола. На 3- и 5-й дни жизни у части крысят вызывали провоспалительный стресс введением липополисахарида, ЛПС (50 мкг/кг), другой части вводили физиологический раствор. Обучение поиска скрытой под водой платформы проводили у крыс в возрасте 4-5 мес. в водном лабиринте Морриса в течение 9 дней по две пробы в день. Рабочую память исследовали в течение 4-х дней по 4 пробы в день. Скорость обучения оценивали по времени нахождения платформы, пройденной дистанции, времени пребывания в квадранте платформы и периферии бассейна. С 25-го дня жизни крыс помещали в разные условия проживания. Изолянтов содержали поодиночке. В ОС животные проживали в трех-ярусных клетках, которые были оборудованы развивающими предметами. В одной клетке проживали по 9 самцов или 12 самок. В скученных условиях в клетке находилось 16 крыс.

**Результаты.** Самки крыс обучались поиску скрытой под водой платформы хуже, чем самцы. Ранний ЛПС стресс ухудшал обучение в водном лабиринте у самцов, но не оказывал влияния на обучение самок. Все условия содержания крыс, включая стрессовые, улучшали обучение в водном лабиринте по сравнению со стандартными условиями проживания, но не влияли на пространственную рабочую память.

**Заключение.** Ухудшение обучения и долгосрочной памяти в водном лабиринте Морриса вызывалось только у самцов, испытавших ранний ЛПС стресс. Проживание в ОС улучшало обучение. Неожиданно, СИ и СК, не ухудшали, а улучшали долгосрочную память по сравнению с крысами, проживавшими в стандартных условиях.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00484.*

**ВЛИЯНИЕ BDNF НА ЭКСПРЕССИЮ 5-HT<sub>4</sub> И 5-HT<sub>7</sub> РЕЦЕПТОРОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО СТРЕССА *in vivo***

Карпенко Е. А., Кубарева А. М., Перенков А. Д., Ведунова М. В., Митрошина Е. В.\*

*ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\*e-mail: helenmitroshina@gmail.com

Депрессия является одной из важнейших проблем здравоохранения как в России, так и во всем мире. Серотониновая система модулирует реакцию на острый стресс и участвует как в этиологии депрессивных и тревожных расстройств, так и в ответе на их лечение. Известно также об участии серотониновых рецепторов (5-HT<sub>R</sub>) в определенных аспектах развития нейронов, таких как рост нейритов, регуляция соматической морфологии, подвижности аксонального конуса роста и формы дендритных шипиков, помимо классической роли серотонина в качестве нейротрансмиттера. В последнее время большое внимание уделяется положительному воздействию активации ранее мало исследованных подтипов 5-HT<sub>4R</sub> и 5-HT<sub>7R</sub> на обучение и память, поскольку дефицит когнитивных функций часто связан с беспокойством, депрессией, а также с развитием нейродегенеративных заболеваний. Известно, что экзогенное введение нейротрофического фактора BDNF способствует функционированию и прорастанию серотонинергических нейронов мозга у взрослых крыс. Целью нашей работы послужило изучить влияние экзогенного введения BDNF на экспрессию 5-HT<sub>4R</sub> и 5-HT<sub>7R</sub> при индуцированном хроническим непредсказуемым стрессом (ХНС) депрессивноподобном состоянии у мышей линии C57Bl/6.

Объектом исследования явились мыши линии C57Bl/6, разделенные на следующие группы: «Контроль» (n=10), «ХНС» (n=10, ХНС в течение 21 дня), «ХНС+BDNF» (с 14 по 21 день моделирования ХНС интраназальное введение BDNF 0,4 мг/кг). Тест на предпочтение сахарозы продемонстрировал, что после моделирования стресса коэффициент предпочтения сахарозы снижался с 66,45±1,17% до 55,97±0,79%, что говорит о формировании ангедонистического поведения – одного из главных симптомов депрессивных расстройств. Применение BDNF сохраняло нормальный уровень предпочтения сахарозы (68,43±2,26%). Анализ экспрессии мРНК серотониновых рецепторов с помощью ПЦР в реальном времени показал, что моделирование ХНС приводит к достоверному снижению экспрессии рецепторов 5HT<sub>4</sub> и 5HT<sub>7</sub>-R, а также нейротрофического фактора BDNF относительно контрольной группы во всех исследованных структурах головного мозга (кора, гиппокамп, мозжечок). Также в коре и гиппокампе показано снижение экспрессии рецептора TrkB. Интраназальное применение BDNF сохраняло уровень экспрессии BDNF и TrkB в коре, но не других отделах мозга. Таким образом, применение BDNF при моделировании ХНС оказывает антидепрессантное действие, однако не влияет на экспрессию серотониновых рецепторов 4 и 7 типов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00178.*

**БИОЛОГИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА ОЦЕНКИ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ СТРЕССИРОВАННОСТИ ДОМОВЫХ МЫШЕЙ ПО СОДЕРЖАНИЮ КОРТИКОСТЕРОНА В ШЕРСТИ**

Ключникова М. А.\*, Лактионова Т. К., Кваша И. Г., Вознесенская В. В.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: klyuchnikova@gmail.com

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) играет ключевую роль в организации ответной реакции организма на стресс. Активация ГГНС сопровождается выбросом в кровь гормонов стресса глюкокортикоидов (ГК). Уровень ГК в шерсти животных может служить интегральным показателем стрессированности на длительном временном промежутке (от нескольких недель до нескольких месяцев). Несмотря на перспективность использования такого показателя для фундаментальных и прикладных исследований, широкое использование такого подхода в значительной мере тормозится недоработкой методической базы. Цель нашей работы: биологическая валидация метода оценки стрессированности животного по содержанию ГК в шерсти при долгосрочном воздействии стрессирующего фактора. Объектом исследования были выбраны мыши линии C57Bl/6 (в возрасте 3-4 мес.) как широко используемые в биомедицинских исследованиях и биологическом мониторинге. В качестве стрессирующих воздействий были выбраны такие, для которых хорошо известно длительное повышение содержания в крови мышей основного ГК кортикостерона (КРТ), а именно: содержание незнакомых самцов в однополых группах и долгосрочные предъявления химических сигналов хищника. Предварительно нами была оптимизирована методика измерения КРТ в шерсти для мелких грызунов в связи с малым объемом образца и тонкостью волос: была отработана методология стрижки и промыва шерсти; определен минимальный интервал между стрижками; подобраны параметры размола; оптимизированы протоколы экстракции. Определение концентрации КРТ проводили методом иммуноферментного анализа с использованием готовых наборов реактивов, валидированных для различных биологических сред (K014-N, Arbor Assays). Содержание незнакомых самцов в однополых группах на протяжении 21 дня вызывало достоверное повышение содержания КРТ в шерсти (n=14, p=0.02, критерий Вилкоксона для связанных выборок), что хорошо согласуется с данными для плазмы крови (Williamson et al., 2017). При многократных предъявлениях мочи домашней кошки (как источника хемосигналов хищника) на протяжении 21 дня наблюдалась

тенденция к повышению уровня КРТ в шерсти ( $n=10$ ,  $p=0.09$ , критерий Вилкоксона для связ. выборок), что также поддерживается данными для плазмы крови и фекалий (Voznessenskaya, 2014). Полученные данные свидетельствуют о том, что содержание КРТ в шерсти домашних мышей может служить надёжным показателем стрессированности животного, по крайней мере, на протяжении 3-х недель.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00414.*

### **ДВОЙСТВЕННЫЙ ЭФФЕКТ КОРТИКОСТЕРОНА У КРЫС ЛИНИИ SHR В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ: ПОВЕДЕНЧЕСКОЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Костюнина О. В.<sup>1\*</sup>, Комольцев И. Г.<sup>1,2</sup>, Соловьева А. С.<sup>1</sup>, Волкова А. А.<sup>1</sup>, Широкова Н. И.<sup>1</sup>, Франкевич С. О.<sup>1,2</sup>, Салып О. Ю.<sup>1</sup>, Башкатова Д. А.<sup>1</sup>, Шальнева Д. В.<sup>1</sup>, Кострюков П. А.<sup>1</sup>, Беликова А. А.<sup>1,2</sup>, Балан С. И.<sup>1,2</sup>, Новикова М. Р.<sup>1</sup>, Гуляева Н. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева, г. Москва*

\*e-mail: okostyunina67@mail.ru

**Введение.** В развитии когнитивных нарушений после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ключевую роль играет глюкокортикостероид (ГКС)-зависимое повреждение гиппокампа, индуцированное «стрессорным» выбросом ГКС. Крысы линии SHR (Spontaneously Hypertensive Rats) характеризуются повышенным базальным уровнем кортикостерона (КС) и когнитивными нарушениями в зрелом возрасте. Предположительно, высокий уровень КС способствует ГКС-зависимому повреждению гиппокампа после ЧМТ или, наоборот, обеспечивает более благоприятный исход ЧМТ в связи с адаптацией животных к гиперкортикостеронемии. Целью исследования была оценка посттравматических ГКС-зависимых поведенческих и гистологических нарушений у крыс линии SHR в отдаленном периоде ЧМТ.

**Методы исследования.** Эксперимент проводился на самцах крыс линии SHR: 10 в группе ложнооперированных (ЛО) и 15 в группе ЧМТ (нанесение латерального гидродинамического удара). Уровни КС и АКТГ измеряли в остром и отдаленном периодах ЧМТ. Обучение и память (тест с распознаванием нового объекта и тест Барнес), а также повреждения в неокортексе и гиппокампе (окраска по Нисслю и на маркер астроцитов GFAP) оценивали через 3 мес после травмы.

**Результаты.** Уровень КС увеличивался после краниотомии и с возрастом, травма не оказывала на него дополнительного влияния. ЧМТ вызвала независимое от КС повреждение в ипсилатеральном гиппокампе: истончение неокортекса и слоя пирамидных клеток в гиппокампе, снижение плотности нейронов в полиморфном слое зубчатой извилины; а также ухудшение обучения в тесте Барнес. Повышенный исходно уровень КС оказывал скорее протекторное действие: отсутствовала ожидаемая КС-зависимая летальность и наблюдалась отрицательная корреляция уровня КС с истончением пирамидного слоя в гиппокампе. Уровень КС через 3 мес после ЧМТ отрицательно коррелировал с плотностью астроцитов в контралатеральном гиппокампе, однако, на фоне нейродегенерации ипсилатерально, КС скорее оказывал провоспалительное действие: уровень КС через 3 мес положительно коррелировал с плотностью астроцитов.

**Заключение.** Краниотомия приводит к повышению КС у крыс линии SHR и его стабилизации на высоком уровне. Предполагается, что в отличие от крыс нормотензивных линий, эффекты характерного для линии SHR высокого уровня КС в условиях ЧМТ связаны не только с его негативным действием, но и с лучшей адаптацией животных к ГКС-зависимым последствиям травмы (таких, как летальный исход и билатеральное дистантное повреждение гиппокампа).

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00713.*

### **УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ АЗОТА В РАЗНЫХ ОТДЕЛАХ ЦНС ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕССИРОВАННЫХ САМЦОВ И САМОК КРЫС**

Кулешова О. Н.<sup>1\*</sup>, Теплый Д. Л.<sup>1</sup>, Бажанова Е. Д.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Астраханский государственный университет, г. Астрахань*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства» России, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: pozdniakova\_olga@list.ru

Стресс на ранних этапах онтогенеза – фактор, модифицирующий поведение, обучение и память, уровень свободнорадикального окисления в ЦНС. Одним из составных элементов оксидантной системы организма является оксид азота. NO принимает участие в модуляции процессов обучения, страха и участвует в регуляции большого количества сигнальных путей, метаболиты оксида азота могут вызывать перекисное окисление фосфолипидов и окисление тиольных групп белков митохондриальной мембраны. Известно, что пренатальный стресс оказывает

влияние на систему синтеза NO на организменном уровне. Учитывая связь уровня NO с различными изменениями в поведении и уровнем тревожности, в возникновении неврологических патологий, интересным представляется изучение содержания оксида азота в ЦНС после перенесенного пренатального стресса. Таким образом, целью данной работы было изучение уровня метаболитов азота на разных уровнях ЦНС у взрослых пренатально стрессированных самцов и самок крыс. В качестве модели стресса была выбрана иммобилизация в пластиковых пеналах, ограничивающих подвижность животных в период с 16 по 19 дни пренатального онтогенеза. Определение уровня NO-метаболитов производили у взрослых (4-месячных) потомков обоего пола. Половозрелых самок тестировали с учетом стадий эстрального цикла. Уровень метаболитов NO оценивали в гомогенатах ткани. Уровень суммарной концентрации нитрат- и нитрит-анионов в коре больших полушарий (сенсомоторная область), гипоталамусе, коре мозжечка и поясничном отделе спинного мозга определяли путём восстановления нитратов до нитритов хлоридом ванадия (III), с последующим фотометрическим определением нитритов с помощью реактива Грисса (Мажитова, 2011). У самцов в спинном мозге после перенесенного пренатального стресса отмечено увеличение метаболитов оксида азота, а в мозжечке и гипоталамусе – снижение, на уровень метаболитов оксида азота в коре больших полушарий пренатальный стресс влияния не оказал. У самок вне зависимости от стадии эстрального цикла уровень метаболитов азота в спинном мозге увеличился, в мозжечке отмечено уменьшение показателя только на стадии эструса. Таким образом, пренатальный стресс значительно повлиял на уровень метаболитов NO в ЦНС, особенно у самцов. Учитывая значение NO как ключевой сигнальной молекулы в ЦНС, любые изменения его уровня под влиянием пренатального стресса могут способствовать развитию различных патологических состояний, изменений в поведении, нарушений памяти.

### ИССЛЕДОВАНИЕ ТРАНСКРИПТОМА СТВОЛА МОЗГА ПОСЛЕ ОСТРОГО СТРЕССА

Ланшаков Д. А.<sup>1,\*</sup>, Сухарева Е. В.<sup>1</sup>, Калинина Т. С.<sup>1</sup>, Булыгина В. В.<sup>1</sup>, Хозяинова А. А.<sup>2</sup>, Денисов Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Институт Цитологии и Генетики СО РАН, г. Новосибирск

<sup>2</sup>НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск

\*e-mail: lanshakov@bionet.nsc.ru, dmitriylanshakov@gmail.com

**Введение.** Ствол головного мозга, как структура, в которой расположены тела норадренэргических нейронов, играет значительную роль в реакции возбуждения (arousal) при ответе на острый стресс по типу «бей или беги». Непосредственно после острого стресса в стволе головного мозга наблюдается стремительное и многократное изменение экспрессии множества генов. Комплексное исследование транскриптома ствола мозга возможно провести методом массового параллельного секвенирования. Однако, задача поиска новых и значимых генов, участвующих в этом процессе осложняется тем, что высоко представленные гены изменяют свою экспрессию в десятки раз при остром стрессе, и для поиска редких мишеней нужно увеличивать глубину секвенирования. Целью данного исследования было выявить новые гены с низким уровнем экспрессии в стволе головного мозга, связанные с острым стрессовым возбуждением норадренэргической системы. А также выбрать гены, наиболее подходящие в качестве эндогенного контроля для ПЦР-РВ.

**Материалы и методы.** В качестве острого неизбежного стресса был выбран тест вынужденного плавания. Через 2 часа после окончания теста был взят ствол головного мозга, выделена тотальная РНК и приготовлены кДНК библиотеки по технологии template switch при помощи набора Mint (Evrogen). Элиминацию высоко представленных последовательностей и нормализацию библиотек кДНК проводили набором Trimmer-2 (Evrogen), содержащим дуплекспецифичную нуклеазу (ДСН). После ПЦР из нормализованных кДНК библиотек были приготовлены библиотеки для массового параллельного секвенирования набором KAPA Hyper Prep Kit.

**Результаты.** После биоинформатического анализа, для отбора генов были выставлены следующие критерии  $|\log_2FC| > 1$ ,  $p.adj < 0.05$ . Так в результате было выбрано 1473 гена – без и 1762 гена после обработки дуплекс специфичной нуклеазой. Из общих генов стоит отметить *Obscn*, *Col7a1*, *Mtch1*, *Crhr2* – гены, увеличившие свою экспрессию в два и более раз. *Gstab*, *Coch*, *Kcnj13*, *Crabp2*, *Crh*, *Crhbp* – гены снизившие свою экспрессию в два и более раз. После сопоставления генов после обработки ДСН и списка генов из атласа анатомической экспрессии (AGEA, Allen Brain), выделенных по экспрессии в стволе головного мозга, стоит отметить следующие гены *Esy1*, *Chrm4*, *Nin*, *Synpo*, *Arhgap27*, *Hoxd9*, *Tnnt3*, *Lhx9*, *Gnat1*. Они экспрессируются в ограниченных клеточных популяциях ствола головного мозга. *Esy1* – ген кандидат в качестве белка сенсора для асинхронного высвобождения нейромедиаторов. После обработки данных по методу E. Curis et al. 2018 для выбора наиболее подходящих генов сравнения, можно выделить следующие гены *Actb*, *Rps16*, *Rpl8*, *Rps17*, *B3galt4*, *Rpl30*, *Hprt*.

Финансовая поддержка: Бюджетный проект № FWNR-2023-0002.



**ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПРЕДЪЯВЛЕНИИ  
ВИДЕОЗАПИСЕЙ КОНФЛИКТНЫХ СИТУАЦИЙ У ЛИЦ С БИПОЛЯРНЫМ  
АФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

Лысенко Н. Е.<sup>1\*</sup>, Пеева О. Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В. П. Сербского, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный психолого-педагогический университет, г. Москва

\*e-mail: nlienko@yandex.ru

В литературе представлены противоречивые данные о чувствительности лиц с аффективными расстройствами к содержанию эмоциогенных стимулов. В одних исследованиях показано, что лиц с депрессией отличает повышенное внимание к негативным, но не нейтральным стимулам, которое связывалось с отсутствием защитного механизма от развития депрессии (Величковский, 2021). В других сообщалось о нарушениях внимания, оценки информации и трудностях распознавания эмоций (Юдеева, 2014; Палин, 2019).

Обнаружено, что артериальное давление (АД) является наилучшим маркером негативной когнитивно-эмоциональной активности и связанного с неотреагированным гневом персеверативного мышления (Локтев, 2014). Показатели АД чувствительны к изменениям напряженности в ходе психотерапии (Nyklíček, 2013). Лица с гипертонией хуже распознают эмоции и обладают низкой чувствительностью к боли; им свойственны копинг-стратегии избегания и проблемно фокусированного копинга, снижающего эмоциональную чувствительность (Лысенко, 2010; Nyklíček, 2001; Ditto, 2009; McCubbin, 2011). Показатели низкого АД связаны с копингом ожидания социальной поддержки (Nyklíček, 2009).

В эмпирическом исследовании на выборке из 83 обследуемых (58 женщин), из которых 28 человек имели диагноз биполярное аффективное расстройство (БАР), проверялась гипотеза о восприимчивости таких больных к эмоциогенному содержанию стимулов, которая выражается в повышении АД при их предъявлении. Процедура состояла из предъявления 4-х видеозаписей единичных или хронических ситуаций межличностных конфликтов (унижения достоинства и нарушения физической безопасности), а также нейтральной и радостной ситуаций.

Между группами лиц с БАР и условной нормы не выявлено различий в показателях систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) при предъявлении видеозаписей. Вместе с тем, группа лиц с БАР обнаруживала низкую реактивность САД и ДАД при предъявлении видеостимулов с единичными ситуациями унижения достоинства и угрозы физической безопасности, нейтральной и радостной ситуаций ( $p < 0,01$ ). При восприятии хронической ситуации унижения достоинства у них отмечался депрессорный тип реагирования ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у обследуемых с БАР выявляется низкая чувствительность к эмоциогенному содержанию единичных конфликтов, в связи с чем не актуализируются защитные механизмы реагирования на негативное влияние стимулов. В ситуации длительного унижения достоинства проявляется депрессорный тип реагирования, связанный с копинг-стратегией ожидания социальной поддержки.

**ПОЛИАМИННЫЙ СТРЕСС-ОТВЕТ**

Маклецова М. Г.<sup>1\*</sup>, Рихирева Г. Т.<sup>2</sup>, Полещук В. В.<sup>3</sup>, Родькин С. В.<sup>1</sup>, Ермаков А. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Донской государственный технический университет, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ФИЦ химической физики им. Н. Н. Семенова, г. Москва

<sup>3</sup>Научный центр неврологии, г. Москва

\*e-mail: mgm52@bk.ru

Полиамины (спермидин и спермин) активно вовлечены в молекулярные механизмы реализации неспецифической стресс-реакции – так называемый полиаминный стресс-ответ (ПСО). При стрессорном воздействии на организм в целом (травма и пр.) в мозге активируется фермент синтеза полиаминов орнитиндекарбоксилаза с последующим значительным изменением содержания полиаминов. Нами установлено, что в мозге животных, после ожогового стресса, содержание спермина и спермидина снижалось по сравнению с контролем. Введение животным адаптогена дельта-сон-индуцирующего пептида (ДСИП) оказывало модулирующее воздействие на метаболизм полиаминов в мозге и вызывало значительное увеличение содержания спермина и спермидина. В результате данного стрессорного воздействия наблюдались нарушения памяти и обучаемости. При введении животным адаптогена ДСИП вызванное им последующее увеличение биосинтеза полиаминов облегчало формирование новых навыков, а также положительно влияло на сохранность приобретенного навыка до стресса. В нервной ткани обнаружены метаболические особенности ПСО, которые зависят от характера стрессирующего воздействия. При психоэмоциональном стрессе, а также ишемии/гипоксии мозга происходит более интенсивная активация ферментов распада полиаминов. В модельных опытах на мышах линии было обнаружено, что ответная реакция метаболизма полиаминов на стрессорные воздействия различается в зависимости от длительности стрессорного воздействия и определяет характер изменения метаболизма полиаминов в мозге. Следует отметить, что, с одной стороны, ПСО сопровождается увеличением биосинтеза полиаминов, обладающих антиоксидантными свойствами, а с другой, активация распада полиаминов приводит к формированию избыточных концентраций нейротоксинов –  $H_2O_2$  и акролеина. Таким образом, ПСО мо-

жет вызывать как положительные, так и отрицательные последствия в ЦНС в зависимости от длительности и характера стрессирующего воздействия. Введение адаптогенов оказывало модулирующее воздействие на содержание полиаминов, которое положительно сказывалось на процессах запоминания и обучения. в настоящее время ПСО рассматривается как провокационный фактор в механизмах запуска неврологических и психических заболеваний.

### **ВЛИЯНИЕ КРАТКОСРОЧНОГО РЕСТРИКЦИОННОГО СТРЕССА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ РАННЕГО ОТВЕТА В ГИПОТАЛАМУСЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС НИСАГ**

Маковка Ю. В.<sup>1,2,\*</sup>, Федосеева Л. А.<sup>1</sup>, Ощепков Д. Ю.<sup>1</sup>, Маркель А. Л.<sup>1</sup>, Редина О. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск

\*e-mail: makovkayv@bionet.nsc.ru

Наиболее адекватной моделью для изучения стресс-чувствительной формы гипертонии являются крысы линии НИСАГ. Транскриптомные исследования показали, что крысы данной линии, находясь в покое, характеризуются состоянием хронического функционального стресса. Стресс индуцирует активацию экспрессии генов раннего ответа, что является маркерным признаком активации нейронов. Но при хроническом воздействии стресса активация данных генов обычно не происходит. Поэтому остается не ясным, происходит ли активация генов раннего ответа у крыс линии НИСАГ в условиях краткосрочного рестрикционного (эмоционального) стресса, который был использован при проведении их селекции. Целью настоящей работы являлось исследование экспрессии генов раннего ответа в гипоталамусе у гипертензивных крыс линии НИСАГ при воздействии краткосрочного рестрикционного стресса разной продолжительности.

Эксперимент был проведен на 4 группах животных: 1) контрольная группа; 2) стресс в течение 30 минут; 3) стресс в течение 1 часа; и 4) стресс в течение 2 часов. В каждой группе было по 8 самцов в возрасте 3 месяцев. Сравнительный анализ уровня транскрипции исследуемых генов проводили с помощью ПЦР с детекцией в реальном времени.

Исследование показало, что для разных генов, взятых в анализ, максимальные изменения уровня транскрипции наблюдаются при воздействии рестрикционного стресса разной продолжительности. Так, максимальное повышение экспрессии гена *Fos* было выявлено через 1 час после начала стресса. Кроме того, его динамика активации транскрипции совпадает с динамикой повышения артериального давления, что может говорить о наличии функциональных связей между этими процессами. Пик уровня транскрипции гена *Jun* наблюдался через 30 минут стресса, но через 2 часа от начала стресса уровень его транскрипции снижался до контрольного. Анализ количества мРНК гена *Jdp2* выявил достоверное снижение экспрессии по сравнению с контрольной группой у крыс после часового рестрикционного стресса, после чего уровень его транскрипции начинал восстанавливаться. Отрицательная корреляция между экспрессией генов *Jun* and *Jdp2* подтверждает их ожидаемую функциональную взаимосвязь. А для генов *Nr4a3* и *Pparg1a* показано повышение экспрессии спустя 2 часа от начала стресса, что соответствует их каскадной активации.

Полученные результаты подтверждают, что несмотря на признаки функционального состояния хронического стресса, острый кратковременный рестрикционный (эмоциональный) стресс вызывает активацию нейронов гипоталамуса крыс НИСАГ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00082.*

### **ВЛИЯНИЕ ОСТРОГО СТРЕССА НА ГИППОКАМПАЛЬНУЮ СЕТЬ И РИТМОГЕНЕЗ**

Мифтахов Р. Р.<sup>1\*</sup>, Вазетдинова А. А.<sup>1,2</sup>, Рахматуллина Ф. Ф.<sup>1,2</sup>, Розов А. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, г. Казань

<sup>2</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, г. Москва

\*e-mail: rasimmiftahov200@gmail.com

Островолновые колебания (ОВК) являются наиболее заметными самоорганизующимися событиями в гиппокампе млекопитающих. Они возникают из возбуждающей рекуррентной сети пирамидных клеток области СА3, и, при скоординированной работе парвальбумин-положительных (ПВ) интернейронов, вызывают быстрые колебания в СА1, после чего воздействует на обширную область коры головного мозга и несколько подкорковых ядер. Однако остается не ясным, каким образом происходит тонкая регуляция синхронизированной активации множества нейронов гиппокампа, например, при стрессовых реакциях.

Одним из кандидатов на роль модулирующего звена ОВК являются холецистокинин-положительные (ХЦК) интернейроны, которые оканчивают свои терминалы перисоматически, и имеют на своих аксонах каннабиноидные рецепторы 1 типа (КБР1). Известно, что острый стресс меняет тканевую концентрацию эндоканнабиноидов. Таким образом стресс через каннабиноидную сигнальную систему и ХЦК может менять сетевое торможение и ритмогенез.

Для экспериментов использовались мыши линии C57BL/6 обоих полов в возрасте от 28 до 42 дней. Протокол моделирования острого стресса состоял в помещении животного на платформу (10x10см) на высоте 1м в течение

30 мин. Горизонтальные срезы толщиной 450 мкм нарезались из мозгов контрольных и стрессированных мышей, и помещались в интерфейс камеру, где они в течение 3 ч находились на границе раздела между омывающим раствором искусственной цереброспинальной жидкости (ИЦСЖ), и увлажненным газом, обогащенным O<sub>2</sub>. Далее, срезы переносились в модифицированную погружную камеру с двойной перфузией ИЦСЖ. Локальный полевой потенциал регистрировали в области СА1 гиппокампа и медиальной энторинальной коры с использованием 16-канального электрода. Запись спонтанной базовой активности проводилась в течение 10 мин, далее, в ИЦСЖ добавляли AM251, антагонист КБР1, и производили запись активности в течение 30 мин.

1) В контроле у самок амплитуда и частота островолновых колебаний при блокаде каннабиноидных рецепторов 1 типа достоверно уменьшались.

2) В стрессированных животных при добавлении AM251 частота ОВК уменьшалась у мышей обоих полов.

3) Была найдена статистически достоверная разница в восприимчивости амплитуды островолновых колебаний к добавлению антагониста каннабиноидных рецепторов 1 типа между самцами и самками в контроле.

Наши результаты дают представление о том, что острый стресс и, в частности, ХЦК интернейроны способны модулировать ОВК.

### **СЕЗОН ГОДА, РЕАКТИВНОСТЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ПОСТСТРЕССОРНОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС**

Мошкина М. В.<sup>1</sup>, Томова Т. А.<sup>1,3\*</sup>, Замощина Т. А.<sup>1,2</sup>, Светлик М. В.<sup>1,2</sup>, Шевцова Н. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет», г. Томск

\*e-mail: eskovata77@mail.ru

Реализуя врожденные механизмы стресс-реакции (оценка стрессора, целенаправленное поведение и процессы нейрогуморального уровня), организм стремится поддержать определенное функциональное состояние, на фоне которого ответные реакции будут максимально эффективны. Характер реакции зависит от индивидуальных особенностей взаимодействия информационных (фронтальная кора-гиппокамп) и мотивационных (гипоталамус-миндали-на) структур (П. В. Симонов). Нейрогуморальные механизмы как неспецифический компонент ответной реакции обеспечивают перераспределение ресурсов между физиологическими системами организма.

В исследовании с помощью кластерного анализа летом (21-25 июня) и зимой (21-25 декабря) формировали по 3 группы крыс-самцов Вистар с активно-поисковым, промежуточным и пассивно-оборонительным типом поведения в «открытом поле», которые в дальнейшем подвергались воздействию комплекса факторов (оперативное и инъекционное вмешательство). Через 2 часа после наложения лигатуры под эфирным наркозом на пилорический отдел желудка крысам вводили одновременно карбахол (внутримышечно, 25 мкг/кг) – стимулятор секреции и физиологический раствор (внутрибрюшинно, в объеме 1 мл на 200 г массы, контроль для фармакологических веществ). Спустя 45 мин от момента инъекций крыс декапитировали, определяли: количество язв желудка, индекс напряженности адаптации как отношение лимфоцитов (%) к сегментоядерным нейтрофилам (%), абсолютное содержание лейкоцитов и их морфологических форм, массовые индексы тимуса, надпочечников и селезенки, объем желудочного секрета, его кислотность и пептическую активность. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

В летний период у крыс с пассивно-оборонительным типом поведения наблюдали наибольшую напряженность адаптации с большим количеством язв в желудке, высокой переваривающей способностью желудочного сока, высоким содержанием палочкоядерных нейтрофилов и большим массовым индексом тимуса по сравнению с аналогичными показателями у крыс двух других групп. Зимой крысы промежуточного типа испытывали наибольшую напряженность адаптации при отсутствии на слизистой оболочке желудка язв и высоким массовым индексом тимуса. Следовательно, если в летний период наиболее высокую напряженность адаптации испытывала пищеварительная и иммунная системы у крыс пассивно-оборонительного типа поведения, то зимой у промежуточного типа и только иммунная система.

### **СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТИ ВОЗРАСТНЫХ КРЫС ЛИНИИ SHR**

Недогреева О. А.\*, Мамедова Д. И., Лазарева Н. А., Новикова М. Р., Моисеева Ю. В., Кострюков П. А., Степанчиков М. Ю., Гуляева Н. В.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: nedogreeva@ihna.ru

Проблема влияния социальной изоляции на стресс-реактивность пожилых людей актуальна как в связи с общим ростом продолжительности жизни населения, так и в связи с необходимостью оценки возможных последствий

изоляции в период пандемии COVID-19. В связи с распространенностью среди пожилого населения хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы подходящим модельным объектом для исследования этой проблемы являются крысы со спонтанной гипертензией линии SHR. В представленной работе оценивали изменения эмоциональности и биохимических характеристик стресс-реактивности крыс SHR в ответ на хроническую изоляцию в течение 3 мес. 35 самцов крыс линии SHR в возрасте 9 мес. были случайным образом поделены на две группы—изоляция (n=16) и социальный контроль (n=19). Контрольных животных содержали по 2-3 крысы в прозрачных клетках. Изолированных крыс содержали в индивидуальных непрозрачных клетках. Эмоциональное состояние оценивали в тестах «открытое поле» (ОП), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «предпочтение сахарозы» после 3 мес. изоляции. Изолированные животные не показали статистически значимых отличий от контрольной группы по пройденной дистанции и доле тигмотаксиса в тесте ОП, времени пребывания в открытых и закрытых рукавах ПКЛ, относительном и абсолютном потреблении сахарозы в тесте «предпочтение сахарозы». Стресс-реактивность оценивали в ходе проведения острого умеренного иммобилизационного воздействия в течение 60 мин. Реакцию симпатно-адреналовой системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси определяли по изменению уровня глюкозы и кортикостерона в крови через 30 и 60 мин. острой иммобилизации, а также определяли массу надпочечников и тимуса. Динамика изменения уровня глюкозы и кортикостерона в крови при остром иммобилизационном стрессе, а также массы надпочечников не менялись у контрольных и изолированных крыс после стресса. Масса тимуса была несколько ниже у изолированных крыс по сравнению с контрольными и не изменялась в результате острой иммобилизации. Таким образом, социальная изоляция в течение 3 мес. не меняла значительно большинство исследованных характеристик поведения и не влияла существенно на стресс-реактивность крыс линии SHR со спонтанной гипертензией.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-015-00132).*

### **ЭФФЕКТЫ ОЛЬФАКТОРНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПРИ СТРЕССЕ РАННЕГО ПЕРИОДА ЖИЗНИ: ПОВЕДЕНИЕ И АНГИОГЕНЕЗ**

Панина Ю. А.<sup>1\*</sup>, Лопатина О. Л.<sup>1</sup>, Малиновская Н. А.<sup>1</sup>, Салмина А. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет  
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

\*e-mail: yulia.panina@list.ru

Обоняние—одна из наиболее филогенетически ранних сенсорных систем (Treloar et al., 2010), регулирующая поведение и обучение. Частью ольфакторного тракта является пириформная кора, формирующая память, ассоциируемую с запахами, их распознаванием, а также являющаяся нейрогенной нишей и обеспечивающая взаимосвязи между другими регионами мозга (Meissner-Bernard et al., 2019). Изучение влияния ольфакторной стимуляции (ОС) на поведение и процессы развития головного мозга представляет значимый интерес, особенно в плане потенциальной борьбы с последствиями перенесенного стресса раннего периода жизни (СРПЖ) вследствие пренатальных или ранних постнатальных стрессовых факторов, часто приводящим к изменениям нейропластичности, нейрогенеза и церебрального ангиогенеза (Salmina et al., 2021).

Объект исследования—белые мыши линии CD1 из групп контроля (интактные) и с моделью СРПЖ (сепарация «мать—детеныш», P2-P14, ежедневно по 3 часа (Mirescu et al., 2004)). В возрасте 10 месяцев грызунам проводилась ольфакторная стимуляция, через 24 часа проводилось нейроповеденческое тестирование («Приподнятый крестообразный лабиринт», расширенный тест «Открытое поле», «3 камерная активность»), далее забирали ткани головного мозга для иммуногистохимической окраски на CD31 (маркер ангиогенеза), с помощью которого оценивали ветвление и суммарную плотность расположения сосудов пириформной коры (Whitheus et al., 2014) с использованием программы Fiji (для системы визуализации ImageJ). Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Statplus Professional методами непараметрической статистики, различия принимали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

Выявлено значимое снижение тревожности в тестах Приподнятый крестообразный лабиринт», «Открытое поле», улучшение социальной активности в тесте «3 камерная активность» после ОС как в группе контроля, так и в группе с СРПЖ. У мышей контрольной группы после предъявления обонятельного стимула увеличивалась интенсивность ангиогенеза, во время того, как у животных с перенесенным СРПЖ отмечалась значимо выраженная гипертаскуляризация со снижением ангиогенеза после стимуляции.

У мышей с ОС значимо корригируется поведение, у животных с СРПЖ наличие усиленного ангиогенеза в пириформной коре может соответствовать начальным признакам хронической нейродегенерации и потенциальной точкой приложения для таргетной терапии, в том числе с помощью ОС.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00472.*

**ТКАНЕВОЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ДЕЙСТВИИ  
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ  
ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ У КРЫС, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА РАЗНОЙ  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ**

Раваева М. Ю.\*, Черетаев И. В., Чуян Е. Н., Джелдубаева Э. Р., Миронюк И. С., Заячникова Т. В.

*Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, г. Симферополь*

\*e-mail: ravaevam@yandex.ru

Исследование посвящено изучению действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) на показатели тканевого окислительного метаболизма у крыс, подверженных действию острого (ОС, 60-минутное плавание без возможности выбраться из воды) и хронического (ГК, 10-тисуточная гипокинезия) стрессоров.

Исследование проводилось с использованием 60 крыс-самцов линии Вистар. Животные были разделены на группы: 1) биологический контроль (К), животные находились в обычных условиях вивария, 2) ГК (гипокинезия в течение 1-10 суток эксперимента), 3) ОС (на 10 суток эксперимента), 4) КВЧ+ОС – животные подвергались превентивному 10-тикратному КВЧ-воздействию с последующим действием острого стрессорирующего фактора (на 10-е сутки эксперимента), 5) ГК+КВЧ – животные подверглись комбинированному действию хронического стресса и КВЧ-воздействия, 6) КВЧ – животные подверглись 10-тикратному действию ЭМИ КВЧ (аппарат КВЧ-терапии «КВЧ-НД»: рабочая длина волны 7,1 мм, плотность потока мощности облучения – 4-12 мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция 30 минут, локализация – шейно-воротниковая область, Производство: ООО «Научно-коммерческая фирма РЭСЛА», Россия). На 10-е сутки эксперимента методом флуоресцентной спектроскопии (ЛАЗМА-МЦ-III, производство ООО НПФ «ЛАЗМА», Москва, Россия) оценивали следующие показатели: индекс тканевого содержания для восстановленного NADH; индекс тканевого содержания для окисленной формы FAD; редокс-соотношение амплитуды флуоресценции NADH и амплитуды флуоресценции FAD.

Результаты исследования показали, что после 10-тикратного КВЧ-воздействия в тканях животных происходит увеличение концентрации и интенсивности флуоресценции NADH, повышение FAD и редокс-соотношения, что свидетельствует о росте потребности клеток в АТФ и преобладании окислительного фосфорилирования над другими процессами (Серёгина и соавт., 2018), что в целом свидетельствует об активации дыхательной цепи. При изолированном действии стресс-факторов и их комбинации с ЭМИ КВЧ наблюдалось снижение уровня НАДН, увеличение ФАД и снижение РО, однако выраженность изменений в группах крыс КВЧ+ОС и ГК+КВЧ была значительно меньше, чем в группах ОС и ГК, что свидетельствует о стресс-протекторном действии ЭМИ КВЧ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00332.*

**ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ  
ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГГНС К ВВЕДЕНИЮ ДЕКСАМЕТАЗОНА У МЫШЕЙ C57BL/6**

Салман Раша<sup>1,2\*</sup>, Найданова М.<sup>1</sup>, Рябушкина Ю.<sup>2</sup>, Кисаретова П.<sup>1,2</sup>, Бондарь Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск*

<sup>2</sup>*Институт Цитологии и Генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: salmanrasha030@gmail.com

Хронический стресс считается фактором риска развития широкого спектра психологических и соматических заболеваний. Согласно клиническим исследованиям, хронический стресс связан с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарной системы и устойчивостью к глюкокортикоидам.

Цель данного исследования заключалась в оценке влияния хронического социального стресса на чувствительность экспрессии генов ГГНС к введению дексаметазона в префронтальной коре, гипоталамусе и надпочечниках самцов мышей линии C57Bl/6.

Животные были подвергнуты стрессу социальных поражений в течение 30 дней, и проявляли признаки депрессии, включая снижение социального поведения, увеличение неподвижности в тесте принудительном плавании и ангедонии. Анализ уровня экспрессии генов проводился через 2,4 и 6 часов после введения дексаметазона (2 мг/кг).

В гипоталамусе стрессированных мышей были обнаружены более низкий уровень экспрессии гена *Crh* и более высокие уровни экспрессии гена *Crhbp*, кодирующего белок, связывающий *Crh*. В надпочечниках хронический социальный стресс привел к снижению экспрессии гена глюкокортикоидного рецептора *Nr3c1*, а также увеличению уровня экспрессии генов *Cyp11a1*, *Cyp11b1* (ферменты синтеза кортикостерона) и *Mc2r* (рецептор АКГТ). Более высокие уровни экспрессии этих генов могут быть связаны с повышенным уровнем кортикостерона у стрессированных животных. В гипоталамусе хронический стресс не влиял на чувствительность к дексаметазону экспрессии генов *Crh* и *Crhbp*. Как у контрольных, так и у стрессированных животных введение дексаметазона повысило экспрессию гена *Htr1a* в префронтальной коре и снизило уровень экспрессии гена *Nr3c1* как в префронтальной коре, так и в гипоталамусе. В то же время влияние дексаметазона на экспрессию гена *Nr3c1* в надпочечниках зависело от предварительного опыта стресса. Кроме того, в надпочечниках дексаметазон снизил экспрессию генов *Cyp11a1*

и *Cyp11b1* только в контрольной группе. И наоборот, экспрессия генов *Hsd11b1* и *Mc2r* изменялась при введении дексаметазона только у стрессированных мышей. Данные результаты говорят об устойчивости мышей с опытом хронического стресса к повышению глюкокортикоидного сигналинга, по крайней мере, в надпочечниках.

Таким образом, хронический социальный стресс изменяет чувствительность ГГНС к действию дексаметазона, являющегося агонистом глюкокортикоидного рецептора, однако нужны дополнительные эксперименты, исследующие базовые механизмы изменения чувствительности, в том числе и вовлекающие другие гены, участвующие в стресс-реактивности.

*Финансовая поддержка: грант № 21-15-00142.*

### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНДУКТОРОВ СИНТЕЗА БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА ИЗ КЛАССА ПИРРОЛИЛАЗИНОВ**

Сахаров А. А.<sup>1\*</sup>, Румянцев А. М.<sup>2</sup>, Михайлова Е. Р.<sup>1</sup>, Дутышева Е. А.<sup>1</sup>, Утепова И. А.<sup>3</sup>,  
Гужова И. В.<sup>1</sup>, Маргулис Б. А.<sup>1</sup>, Лазарев В. Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *ФГБУН Институт цитологии Российской академии наук, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup> *Кафедра генетики и биотехнологии СПбГУ, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup> *Уральский Федеральный Университет, г. Екатеринбург*

\*e-mail: sakharov.aa@mail.ru

Белки теплового шока (БТШ, шапероны) представляют собой семейство белков, синтезирующихся в клетках в ответ на стрессовое воздействие. Они являются элементом системы контроля за качеством белков, поскольку способны осуществлять корректный фолдинг синтезируемых белков, а также осуществлять рефолдинг или же опосредовать деградацию неправильно свернутых белков. Более того, БТШ способны ингибировать множество стадий как внутреннего, так и внешнего путей апоптоза. С возрастом система цитопротекции, основанная на шаперонах, деградирует, что повышает риск возникновения нейродегенеративных заболеваний, для которых свойственно образование белковых агрегатов и гибель нейрональной популяции. Согласно нашим предварительным исследованиям, потенциальными нейропротекторами являются соединения – производные пирролилазинов, воздействие которыми приводит к накоплению шаперонов в клетке. Однако, аналогично уже известным индукторам синтеза БТШ, механизм их действия неизвестен. Таким образом, цель исследования – изучение механизма действия индуцирующих синтез белков теплового шока малых молекул из класса пирролилазинов.

Группа соединений SD (производные пирролилазинов) была впервые получена в Уральском Федеральном Университете. Скрининг возможных белковых мишеней в клетке и молекулярный докинг производили с использованием веб-сервисов PASS Target и SwissDoc. In vitro анализ взаимодействия между белком и лигандом осуществляли с помощью методики DARTS. Влияние пирролилазинов на компоненты цикла регуляции синтеза БТШ оценивали на адгезионной клеточной линии A549 карциномы лёгкого человека, полученной из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ИИЦ РАН.

Результаты скрининга белков-мишеней, молекулярного докинга и DARTS демонстрируют, что белковой мишенью связывания SD25 является казеин киназа 2 $\alpha$ , осуществляющая ингибирование транскрипционного фактора HSF1. Иммуноблоттинг клеточных лизатов после воздействия SD25 показал уменьшение активности казеин киназы 2 $\alpha$ , увеличение активности HSF1, усиление транскрипции генов и накопление БТШ в клетке.

В исследовании показано, что вещество SD25 способно связываться с каталитической субъединицей казеин киназы 2, блокируя тем самым ингибиторное фосфорилирование HSF1, под контролем которого и находится кластер генов БТШ. Это приводит к увеличению экспрессии генов БТШ и, соответственно, повышению количества белков теплового шока в клетке.

*Финансовая поддержка: Министерство науки и высшего образования РФ исследовательский проект № 075-15-2020-795, идентификатор 13.1902.21.0027.*

### **ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI**

Уранова В. В.<sup>1\*</sup>, Ломтева Н. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, г. Астрахань*

<sup>2</sup> *ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева», г. Астрахань*

\*e-mail: fibi\_cool@list.ru

Введение. Поиск природных адаптогенов является перспективным за счет возможности расширения спектра лекарственных средств, которые способствуют адаптации организма к неблагоприятным факторам внешней среды (Цибизова и соавт., 2022; Мурталиева и соавт., 2022).

Материалы и методы. В работе использовали экстракт *Scutellaria baicalensis Georgi*, а в качестве препаратов сравнения лекарственные препараты (ЛП) «Мебикар®» и «Фезам®». Изучение анксиолитического действия экстракта проводили на 84 самцах нелинейных крыс в возрасте 7-9 месяцев. Первый этап эксперимента предполагал

изучение фармакологических действий в отсутствии стресса, а на втором в условиях «социального» стресса на животных определяли ожидаемые эффекты, в группах которых были выявлены особи доминантного и субмиссивного типов поведения. Определение содержания кортикостерона, адреналина и норадреналина (нмоль/л) проводили иммуноферментным методом.

Результаты. Определили, что на втором этапе исследования в группах при моделировании «социального» стресса, имелись достоверные различия между концентрацией стресс-гормонов у животных доминантного и субмиссивного типов. В контрольной группе воздействие стресса увеличило содержания гормонов для агрессоров и жертв в 1,6 и 2,0 раза ( $p < 0,05$ ) (кортикостерона), в 3,8 и 6,3 раза ( $p < 0,05$ ) (адреналина), 1,8 и 2,3 раза ( $p < 0,05$ ) (норадреналина). Введение экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* снижало уровень гормонов как для агрессоров, так и для жертв относительно контрольной группы в стрессе. Наблюдали снижение концентрации кортикостерона в 1,5 и 1,5 ( $p < 0,05$ ) раза, уровня адреналина в 3,2 и 3,1 ( $p < 0,05$ ) раза, содержание норадреналина в 1,6 и 1,6 ( $p < 0,05$ ) раза для особей доминантного и субмиссивного типов соответственно. Наличие нивелирующего эффекта экстракта *Scutellaria baicalensis Georgi* доказывает его анксиолитическое действие. Определено, что анксиолитик, стресс-протектор и ноотроп «Мебикар®» в условиях 14-дневного введения в дозе 25 мг/кг/сут, в соответствии с ожидаемым эффектом, снижал концентрацию гормонов стресса в плазме животных при моделировании тревожно-депрессивного состояния. Наличие нивелирующего эффекта экстракта доказывает его анксиолитическое действие.

Заключение. Экстракт *Scutellaria baicalensis Georgi* в дозе 100 мг/кг/сут при воздействии «социального» стресса оказывает анксиолитическое действие, уменьшая выраженность стресс-индуцированных изменений, ограничивая гиперактивацию центральных стресс-реализующих систем, корректируя эндогенную антиоксидантную систему организма.

### СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «ОКСИДАНТЫ-АНТИОКСИДАНТЫ» У ПОЖИЛЫХ ОСОБЕЙ ПРИМАТОВ

Чжу О. П. \*, Аравиашили Д. Э., Маринич И. И.

Федеральное государственное научное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи

\*e-mail: olga.chzhu@mail.ru

Как известно, с возрастом происходит снижение интенсивности редокс-окислительных реакций. Старение можно рассматривать как состояние дисбаланса в системе «оксиданты-антиоксиданты», а накопление оксидативных повреждений относится к возрастным изменениям, которые индуцируют развитие патологических процессов. В современной биологии старения основным направлением является изучение особенностей метаболизма стареющего организма и механизма развития метаболических реакций на окислительный стресс. В медицине антиоксиданты главным образом используют в качестве дополнительных средств к базовой терапии. Однако в зависимости от условий и концентрации антиоксиданты могут проявлять и прооксидантное действие. Выбор конкретного антиоксиданта, точные показания и противопоказания к его применению пока недостаточно разработаны для каждого конкретного заболевания. Поэтому поиск веществ с максимальным антиоксидантным действием и минимальными побочными эффектами остается важной проблемой, особенно в отношении пациентов в пожилом и старческом возрасте.

В данной работе в качестве оценки состояния системы «оксиданты-антиоксиданты» у пожилых особей приматов самцов *Macaca mulatta* при различных способах парентерального введения препарата люминола Na, иммуномодулирующее и противовоспалительное средство с комплексным антиоксидантным действием, были выбраны следующие маркеры: концентрация малонового диальдегида (метод ВЭЖХ), концентрации жирорастворимых витаминов А и Е (метод ВЭЖХ), наличие геномных мутаций (цитогенетический метод). Снижение концентрации МДА в плазме крови экспериментальных животных позволяет предположить снижение активности процессов перекисного окисления и выраженное антиокислительное пролонгированное действие препарата. Одним из проявлений состояния системы «оксиданты-антиоксиданты» можно рассматривать выравнивание маркера по всей группе до близких значений через месяц после прекращения введения субстанции независимо от состояния исходного окислительно-восстановительного фона особей, индивидуальных особенностей, различий в возрасте. Увеличение концентрации витамина Е в плазме крови экспериментальных животных предположительно связано со снижением активности процессов перекисного окисления под действием препарата, за счет чего происходит увеличение уровня витамина Е, как одного из основных компонентов антиоксидантной защиты организма. В ходе исследования мутационного процесса в клетках выявлена митотическая активность лимфоцитов, возрастающая на период введения препарата.

**НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ В ГИППОКАМПЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
У КРЫС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ЧМТ: КОРТИКОСТЕРОН-ЗАВИСИМАЯ  
СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ОШИБКА ВЫЖИВШЕГО?**

Шальнева Д. В.<sup>1\*</sup>, Комольцев И. Г.<sup>1,2</sup>, Костюнина О. В.<sup>1</sup>, Волкова А. А.<sup>1</sup>, Франкевич С. О.<sup>1,2</sup>, Широбокова Н. И.<sup>1</sup>,  
Беликова А. А.<sup>1</sup>, Балан С. И.<sup>1,2</sup>, Чижова О. А.<sup>1</sup>, Салып О. Ю.<sup>1</sup>, Башкатова Д. А.<sup>1</sup>, Кострюков П. А.<sup>1</sup>,  
Соловьева А. С.<sup>1</sup>, Новикова М. Р.<sup>1</sup>, Гуляева Н. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности  
и нейрофизиологии Российской Академии Наук», г. Москва

<sup>2</sup>Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Научно-практический психоневрологический центр  
им. З. П. Соловьёва Департамента Здравоохранения г. Москвы», г. Москва

\*e-mail: dariashal1999@gmail.com

**Введение.** Показано, что глюкокортикоиды (ГК) в определённых условиях могут потенцировать нейровоспаление и нейродегенерацию. В гиппокампе, отвечающем за обучение, память и эмоции, высокая плотность рецепторов к ГК, что может лежать в основе его чувствительности к стрессорным воздействиям, в том числе к ГК-зависимому повреждению в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Целью данного исследования было выявление ГК-зависимых механизмов нарушений памяти в остром и отдалённом периодах после ЧМТ у крыс и морфологических изменений в гиппокампе.

**Методы исследования.** Эксперимент проведён на самцах крыс линии Sprague-Dawley: группа контроля (n=9), ложнооперированные (ЛО, n=16) и группа с нанесением латерального гидродинамического удара (ЧМТ, n=26). Измерение уровня кортикостерона (КС) в крови проводилось до ЧМТ, в остром и отдалённом периодах. Поведенческие тесты проводили за неделю до ЧМТ, в течение недели и через 3 мес после ЧМТ: тест на распознавание перемещённого и нового объекта (РПО и РНО), тесты Барнес, открытое поле (ОП) и приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ). Гистологическую оценку повреждения гиппокампа проводили через 3 мес после ЧМТ.

**Результаты.** Группа ЧМТ характеризовалась достоверным повышением уровня КС в остром периоде травмы, в сравнении с ЛО и контролем. Был выявлен пороговый уровень КС 860 нмоль/л, превышение которого являлось предиктором летального исхода в отдалённом периоде травмы. Мы выявили раннее нарушение «объектной» рабочей памяти (тест РНО) у крыс с повышенным в остром периоде ЧМТ уровнем КС. В отдалённом периоде выжившие крысы группы ЧМТ характеризовались нарушением пространственной памяти (тест Барнес). В тесте РНО уровень КС в остром периоде ЧМТ положительно коррелировал со временем изучения нового объекта. У выживших крыс группы ЧМТ выявили билатеральное истончение клеточных слоев гиппокампа, нейродегенерацию в ипсилатеральной и микроглиоз в контралатеральной зубчатой извилине, а также отрицательную корреляцию КС в отдалённом периоде ЧМТ с площадью гиппокампа билатерально.

**Заключение.** ЧМТ вызывает повышение уровня КС у крыс в остром периоде, ассоциированное с летальным исходом. В отдалённом периоде ЧМТ у выживших крыс развиваются нарушения памяти и умеренные морфологические изменения в гиппокампе. Можно предполагать, что умеренная выраженность поздних ГК-зависимых пост-травматических морфологических и поведенческих нарушений может быть, по крайней мере частично, следствием систематической ошибки выжившего в результате гибели животных с более высоким в остром периоде ЧМТ уровнем КС.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00713.*

**ХРОНИЧЕСКИЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТРЕСС КАК МОДЕЛЬ ПОДРОСТКОВОЙ  
ДЕПРЕССИИ**

Шевелева Е. Д.<sup>1,2\*</sup>, Горлова А. В.<sup>1,2</sup>, Свиринов Е. П.<sup>2</sup>, Бутова А. Е.<sup>2</sup>, Умрюхин А. Е.<sup>1</sup>, Стрекалова Т. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт Молекулярной Медицины, МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва

\*e-mail: shevevalisa02@gmail.com

Эмоциональный стресс считается основным фактором риска развития депрессивного расстройства, в том числе у подростков. Это актуальный вопрос, поскольку депрессия все чаще диагностируется в подростковом возрасте, а применение антидепрессантов у подростков связано с более серьёзными побочными эффектами. Экспериментальные модели этого вида стресса являются этиологически значимыми для изучения депрессии и разработки методов ее лечения. Одна из таких моделей – модель стресса, вызванного хроническим воздействием ультразвука (УЗ) была недавно валидирована в наших лабораториях как модель депрессивно-подобного состояния на взрослых грызунах. Для этой модели оставалось неясно, имеются ли подобные эффекты воздействия УЗ в отношении ювенильных мышей. Целью нашей работы было изучить этот вопрос. Были сформированы 2 группы мышей-самцов C57BL/6 в возрасте 1 месяца – контрольная и подвергавшаяся трехнедельному воздействию ультразвуковых частот в диапазоне 20–25 кГц, являющихся так называемыми «эмоционально негативными» для мышей, они непредсказуемо чередовались с «эмоционально нейтральными» частотами в диапазоне 25–45 кГц, что снижало возможность адаптации



к УЗ. Были проведены тесты на исследовательскую активность, депрессивно-подобное и тревожно-подобное поведение, после чего головной мозг мышей был изъят для постановки ПЦР «в реальном времени» для исследования экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО, ГСК-3 $\beta$ ) и факторов миелинизации (Plp1, Mag). Также был проведен ИФА для оценки содержания кортизола в плазме крови. УЗ-воздействие вызывало тревожно-подобное поведение в тесте «О-образный лабиринт» и «темно-светлая камера». Наблюдалось повышение уровня кортизола в крови, а также повышение экспрессии генов IL-1 $\beta$  и TNF и снижение экспрессии генов Plp1 и Mag в головном мозге стрессированных мышей. На основании теста предпочтения сахара, стрессированные мыши были разделены на стрессоустойчивую и стрессочувствительную (агедоничную) подгруппы; предпочтение сахара менее 60 % было применено как критерий агедонии. У агедоничной подгруппы наблюдалось увеличение иммобильности в тесте вынужденного плавания – признака «поведения отчаяния» у грызунов, а также было отмечено повышение экспрессии TNF в гиппокампе и концентрации кортизола в плазме по сравнению с контрольной группой. Результаты работы указывают на то, что УЗ стресс приводит формированию депрессивно-подобного фенотипа у ювенильных мышей и может использоваться для моделирования подростковой депрессии.

*Финансовая поддержка: государственное задание ФГФУ-2022-0013.*

---

## **Симпозиум Механизмы модуляции двигательных и висцеральных функций при стимуляции спинного мозга**

### **РАЗРАБОТКА ПРОТОКОЛА СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МОТОРНЫХ НАВЫКОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ У ДЕТЕЙ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Благовещенский Е. Д.<sup>1\*</sup>, Попыванова А. В.<sup>2</sup>, Корякина М. М.<sup>1</sup>, Помелова К. Д.<sup>2</sup>, Бредихин Д. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: zhenja@gmail.com

В результате тестирования протоколов совместной регистрации ТЭС/ТМС, было установлено, что применение 11-минутной анодной ТЭС на уровне С7–Th1 шейного отдела позвоночника с силой тока 1,5 мА оказывало влияние на изменение возбудимости кортикоспинальной системы, что выражалось в изменении амплитуды моторных вызванных ответов (ВМО) от мышцы FDI. Во-первых, сразу после стимуляции амплитуда ВМО, индуцированных ТМС, снижалась, но через 15 мин после стимуляции амплитуда ВМО возрастала, что подтверждалось статистическим анализом. Также такой протокол был использован для тестирования детей с симптомом артрогрипоз с поражением мышц верхних конечностей. В более 80 % исследованных случаев мы наблюдали существенное увеличение силы мышц и повышение степени моторных навыков. В результате тестирования различных протоколов, на данный момент мы считаем наиболее эффективным протокол с силой тока 1,5 мА.

*Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-68-47038).*

### **СПИНАЛЬНАЯ НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ ПОСТУРАЛЬНЫХ И ЛОКОМОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ: ИННОВАЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИИ**

Герасименко Ю. П.<sup>1,2\*</sup>

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

<sup>2</sup>*Department of Physiology and Biophysics, University of Louisville, Louisville, KY, United States*

\*e-mail: gerasimenko@infran.ru

Регуляция позы и локомоции обеспечивается спинальными нейронными сетями, продуцирующими соответствующие двигательные паттерны активации моторных пулов. Мы показали, что нейронные сети можно нейромодулировать с помощью электрической (инвазивной и неинвазивной) стимуляции спинного мозга. Использование технологии эпидуральной стимуляции спинного мозга в сочетании с локомоторными и постуральными тренировками позволило восстанавливать способность произвольного контроля двигательной активности (Harkema et al., 2011) и осуществлять самостоятельную ходьбу у пациентов с полным моторным поражением спинного мозга (Angeli et al., 2018). Однако из-за инвазивности и рисков, связанных с хирургической имплантацией электродов, эпидуральная стимуляция не нашла широкого применения в реабилитационном лечении, и используется, главным образом,

в научных исследованиях. Нами разработана новая неинвазивная технология мультисегментарной электрической стимуляции спинного мозга, позволяющая одновременно воздействовать на разные нейронные сети и обеспечивать их взаимодействие (Gerasimenko et al., 2015). Показано, что мультисегментарная стимуляция способна обеспечивать постурально-локомоторное сопряжение и реактивировать кортикально-спинальные связи. Такая инновационная стратегия спинальной нейромодуляции была использована в реабилитации спинальных пациентов и показала свою эффективность в восстановлении произвольного контроля движений. Дальнейшее развитие спинальной нейромодуляции было связано с разработкой технологии, сочетающей ритмическое адресное воздействие на флексорные/экстензорные моторные пулы нижних конечностей в определенные фазы шагательного цикла с тонической активацией нейронных локомоторных сетей. Наши клинические исследования на пациентах с нарушением мозгового кровообращения (инсульт) и пациентах со спинномозговой травмой показали, что такое стимуляционное воздействие сразу и непосредственно регулирует локомоторную функцию. Мы показали, что однократная стимуляционная сессия у данных пациентов приводила к улучшению регуляции шагательных движений. Есть все основания полагать, что такая технология может изменить общепринятые принципы нейрореабилитации, связанные с необходимостью многократного повторения одного и того же движения. Использование спинальной стимуляции, управляющей целостным двигательным актом и активирующей интегративные механизмы моторного контроля, может стать прорывной технологией в реабилитации двигательных функций поврежденного спинного мозга.

*Поддержано грантом NIH (R01NS102920-02), программа НЦМУ Павловский центр, соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022 г.*

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ НЕИНВАЗИВНОГО СПИНАЛЬНОГО НЕЙРОПРОТЕЗА ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ – ВЛИЯНИЕ НА ХОДЬБУ**

Мошонкина Т. Р.<sup>1\*</sup>, Ананьев С. С.<sup>1</sup>, Игнатова Т. С.<sup>2</sup>, Ляховецкий В. А.<sup>1</sup>, Савенкова А. А.<sup>2</sup>, Шандыбина Н. Д.<sup>1</sup>, Герасименко Ю. П.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Городская больница № 40 Курортного района, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: moshonkina@infran.ru

Неинвазивный спинальный нейропротез – технология чрезкожной электрической стимуляции спинного мозга (СМ) для регуляции ходьбы, которая обеспечивает активацию как локомоторных центров СМ, так и моторных пулов нижних конечностей, при этом стимуляция моторных ядер сгибателей и разгибателей происходит только в фазы переноса и опоры, соответственно. Эта технология может быть использована для регуляции локомоции как у здоровых людей, так и у пациентов, перенесших инсульт. Цель настоящей работы – изучить возможность регуляции ходьбы у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) с помощью неинвазивного спинального нейропротеза.

Исследование одобрено этическим комитетом ГКБ № 40 (протокол № 229 от 13.03.23). В исследование включены дети с ДЦП (n=7) со спастической диплегией, способные самостоятельно ходить на небольшие расстояния с помощью ходунков или трости (уровень 3 по шкале GMFCS), со спастичностью по шкале Ашворта ≤3 баллов, ростом ≥140 см. Для стимуляции СМ использован спинальный нейропротез (ООО Косима). Нейропротез обеспечивает непрерывную стимуляцию в области шейного и поясничного утолщений, а во время ходьбы – активацию флексоров и экстензоров ног в фазах переноса и опоры, соответственно. Интенсивность стимуляции подбирали для каждого пациента в процессе ходьбы – ток должен был ощущаться, но не вызывать дискомфорт. Задачей пациентов было ходить по ровной поверхности (полу) с комфортной скоростью. Сначала была ходьба без стимуляции, потом, после короткого отдыха, со стимуляцией СМ (в обоих случаях по ~2 мин). Для определения параметров ходьбы использовали комплекс Стэдис (ООО Нейрософт), который регистрирует кинематику локомоторных движений и электрическую активность мышц ног. Сравнивали параметры ходьбы со стимуляцией с параметрами ходьбы без стимуляции с помощью критерия Вилкоксона.

Интенсивность стимуляции составляла ~20-30 мА. Самостоятельная ходьба со стимуляцией с использованием спинального нейропротеза отличалась от ходьбы без стимуляции меньшей длительностью опоры (на 7.6 %, p=0.0469), меньшим периодом шага (на 3.4 %, p= 0.0781), большим размахом движений в коленных суставах (на 2.5 %, p= 0.0625).

Впервые показано, что у детей с ДЦП технология неинвазивного нейропротеза воздействует на спинальные локомоторные сети, увеличивая скорость произвольной локомоции, увеличивая амплитуду движений в суставах ног и улучшая межконечностную координацию.

*Финансовая поддержка: программа НЦМУ Павловский центр, соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022 г.*

**ИНТЕГРАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДВИГАТЕЛЬНОГО И ВИСЦЕРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ  
В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

Мусиенко П. Е.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Институт трансляционной биомедицины СПбГУ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Направление нейробиологии, НТУ Сириус, пгт. Сириус

\*e-mail: pol-spb@mail.ru

Мы обнаружили, что децеребрированные и спинализованные животные при электрической стимуляции спинальных нейронных сетей активно поддерживают равновесие во время стояния и ходьбы. Такое воздействие приводило не только к восстановлению сенсомоторных функций, но и мочеиспускания, модуляции активности детрузора и наружного сфинктера уретры. Корректирующие электромиографические ответы при стоянии включали активацию разгибателей задней конечности, контралатеральной возмущающему воздействию, и торможение разгибателей ипсилатеральной конечности. Постуральные коррекции при ходьбе проявлялись модуляцией активности аддукторов задних конечностей, мышц спины, изменением ширины шага, силовых опорных реакции. Основываясь на этих результатах, а также нейроанатомических и гистологических данных о распределении сенсомоторных и висцеральных сетей в пояснично-крестцовом отделе, мы разработали протоколы нейромодуляции и спинальные имплантаты для избирательного контроля постуральных, локомоторных и висцеральных способностей. Технология прецизионной 3Д-печати мягких материалов и электропроводящих композитов применялась для фабрикации биоэлектронных устройств, хорошо адаптированных к различным анатомическим структурам и экспериментальным моделям, с целью исследования, активации и восстановления интегративных механизмов двигательного и висцерального контроля.

*Работа выполнена в рамках проекта СПбГУ № 93022925, поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00092, и проектом НТУ «Сириус»: NRB-RND-2115.*

**ЭФФЕКТ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ И ИНВАЗИВНОЙ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И ВЕГЕТАТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА**

Мухаметова Э., Милицкова А., Биктимиров А., Семенова Е., Лавров И.\*

*Казанский Федеральный Университет, г. Казань*

\*e-mail: igor.lavrov@gmail.com

**Цель.** Травма спинного мозга (ТСМ) приводит к множеству системных функциональных нарушений. Лечение ТСМ сосредоточено на компенсаторных стратегиях, направленных на максимизацию качества жизни и повседневной деятельности. Ранее было показано, что эпидуральная стимуляция спинного мозга на небольшой выборке испытуемых способствует восстановлению двигательных и вегетативных дисфункций после ТСМ. Недавно мы сообщили, что эпидуральная стимуляция с интенсивной тренировкой для конкретных задач (мультимодальная реабилитация) позволила испытуемым с полной параплегией самостоятельно ходить и стоять. В этом исследовании мы оцениваем эффект последовательной неинвазивной и инвазивной электростимуляции в восстановлении двигательных и вегетативных функций у двух испытуемых.

**Дизайн.** В этом исследовании изучались эффекты последовательной неинвазивной и инвазивной электростимуляции спинного мозга в восстановлении двигательных и вегетативных функций у испытуемых с параплегией (AIS A и B), получающих вначале неинвазивную черезкожную стимуляцию с последующей эпидуральной стимуляцией спинного мозга в сочетании с опорно-двигательной тренировкой ходьбы и тренировкой стояния и баланса.

**Методы.** Исследования двигательных функций, включая произвольный контроль движений ниже травмы, контроль баланса, оценка функций кишечника, мочевого пузыря и др., были собраны в различные моменты времени в ходе реабилитации.

**Результаты.** Неинвазивная стимуляция продемонстрировала минимальное улучшение произвольных движений у обоих испытуемых, тем не менее, необходимое для начала реабилитации с использованием стимуляции. По сравнению с инвазивной, неинвазивная эпидуральная стимуляция показала быстрое восстановление произвольных движений. У обоих испытуемых неинвазивная стимуляция была более эффективна в восстановлении баланса чем инвазивная. Непрерывное улучшение вегетативных функций было обнаружено у обоих испытуемых во время неинвазивной стимуляции, а затем во время двигательной тренировки с помощью инвазивной стимуляции.

**Выводы.** Эти результаты демонстрируют значительную разницу в эффекте неинвазивной и инвазивной электростимуляции после травмы спинного мозга в восстановлении неврологических функций. Результаты показывают возможность последовательного применения обоих методов нейромодуляции в терапии ТСМ. Предлагаемый подход может помочь в отборе пациентов, с ранней оценкой эффекта нейромодуляции. Также данный подход позволит оптимизировать нейромодуляционную терапию, особенно при полной двигательной ТСМ с минимальным эффектом от традиционной реабилитации.

**ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО  
МОЗГА РЕАЛИЗУЕТСЯ С УЧАСТИЕМ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ,  
ПРОДУЦИРУЮЩИХСЯ В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ**

Сахно Д. С.\* , Мошонкина Т. Р., Герасименко Ю. П., Филаретова Л. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: denis\_sahno@mail.ru

**Введение.** Активация гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) является гастропротективным компонентом стрессорной реакции (Филаретова и др., 2016). Электростимуляция спинного мозга успешно используется в экспериментальных исследованиях для регуляции двигательных функций и для восстановления двигательных функций у больных с позвоночно-спинномозговой травмой (Герасименко и др., 2021; Мошонкина и др., 2016).

**Цель** работы заключалась в проверке гипотезы о том, что электрическая стимуляция спинного мозга может приводить к активации ГТАКС и, соответственно, увеличению продукции глюкокортикоидных гормонов, что может оказывать гастропротективное действие.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на наркотизированных самцах крыс линии Спрейг-Доули. Для спинальной стимуляции электроды подшивали к твердой мозговой оболочке на задней поверхности спинного мозга на уровне ниже-грудного (Т11-12) и поясничного (L1-L2) отделов позвоночника. Электроды для регистрации двигательных ответов на стимуляцию подшивали к мышцам задних конечностей. Стимуляцию осуществляли подпороговым для вызова мышечных сокращений током (80 % от порогового). В отдельных опытах стимуляцию проводили с использованием тока 50 % от порогового. Для электрической стимуляции спинного мозга использовали монополярные импульсы прямоугольной формы длительностью 1 мс, амплитудой 350-700 мкА с частотой 30 Гц. В качестве ulcerогенных стимулов использовали 3.5 ч ишемии-реперфузии желудка (И/Р) и введение индометацина (ИМ, 35 мг/кг). Оценку вклада глюкокортикоидных гормонов в эффект стимуляции осуществляли путем угнетения их продукции метирапоном (30 мг/кг) и блокады их рецепторов антагонистом RU38486 (20 мг/кг).

**Результаты.** Полученные результаты, свидетельствуют о том, что стимуляция спинного мозга подпороговым током (80 %) приводит к активации ГТАКС и оказывает гастропротективное действие в обеих ulcerогенных моделях. При стимуляции током 50 % от порогового не наблюдалось ни активирующего влияния на ГТАКС, ни гастропротективного действия ни в одной из ulcerогенных моделей. Введение метирапона предотвращало повышение уровня кортикостерона в крови в ответ на стимуляцию подпороговым током (80 %) и устраняло гастропротективный эффект. Введение RU38486 также предотвращало гастропротективное действие электростимуляции.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают гипотезу и свидетельствуют о том, что электрическая стимуляция спинного мозга может приводить к повышению продукции глюкокортикоидных гормонов, которые оказывают гастропротективное действие.

*Финансовая поддержка: грант НЦМУ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

**ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЮМБАЛЬНЫХ  
МОТОНЕЙРОНОВ ОЗЕРНОЙ ЛЯГУШКИ**

Чмыхова Н. М.\* , Веселкин Н. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: nchmykhova@mail.ru

Известно, что все дофаминовые рецепторы (D1-D5) экспрессируются в спинном мозгу млекопитающих. Однако как специфические рецепторы регулируют спинальные цепочки моторного выхода сведений недостаточно. На новорожденных мышях, имеющих на этой стадии развития низкий эндогенный уровень спинального дофамина (DA), показано, что DA оказывает подавляющее действие на спонтанную активность, влияя на D2-like рецепторы. Однако изменяющееся состояние развивающихся нейросетей спинного мозга с увеличением уровня DA приводят к возбуждающей роли DA через D1-like рецепторы (Sharples et al., 2020). Ранее в экспериментах на головастиках ксенопуса были выявлены концентрационно-зависимые противоположные модулирующие эффекты активации D1-like и D2-like рецепторов в сигнальных путях центрального паттерна генератора моторного выхода (Clemens et al., 2012). Данных о действии дофамина на спонтанную постсинаптическую активность (сПСП) мотонейронов взрослых амфибий не имеется. В электрофизиологических экспериментах мы исследовали действие DA малой (около 1 мкМ) и высокой (50 мкМ) концентрации на сПСП и миниатюрную активность (мПСП) поясничных мотонейронов на сегментах изолированного препарата спинного мозга лягушки *Rana ridibunda*. Регистрации сПСП и мПСП мотонейронов с помощью внутриклеточных электродов показали угнетающее влияние малой концентрации DA на число событий постсинаптических потенциалов (сПСП и мПСП). Высокая концентрация DA оказывала потенцирующее действие на сПСП мотонейронов со значительным увеличением амплитуды, числа одиночных ПСП и пачек из 3-6

ПСП. Действие SKF81297, одного из специфических агонистов D1-like рецепторов, на сПСП приводило к увеличению числа событий на 16 и более 100 %, а амплитуда сПСП достигала нескольких мВ. Т.о. продемонстрированная согласованность эффектов, вызываемых экзогенным дофамином высокого уровня и агонистом D1-like рецепторов, подтверждает вывод о том, что высвобождение эндогенного дофамина может задействовать в спинном мозге лягушки сигнальный путь вторичных мессенджеров, усиливающий активность нейронов сетей и, в результате, моторного выхода в зависимости от изменения уровня воздействующего нейромодулятора.

*Работа выполнена по теме государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

## **Постерная секция: Механизмы модуляции двигательных и висцеральных функций при стимуляции спинного мозга**

### **ВЛИЯНИЕ РИТМИЧЕСКОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ВОЗБУДИМОСТЬ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ПОЯСНИЧНОГО УТОЛЩЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА**

Ананьев С. С.<sup>1,2,\*</sup>, Якупов Р. Н.<sup>1</sup>, Павлов Д. А.<sup>1</sup>, Балыкин М. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: sergananev13@gmail.com

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) сенсорно-моторных зон коры широко используется в клинической практике для кортико-спинальной регуляции двигательной активности при патологиях различного генеза. В последние годы появились сведения о возможности использования чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) для воздействия на локомоторные нейронные сети, контролирующие движения нижних конечностей в норме и при нарушениях двигательных функций. В проведенном исследовании была поставлена задача – изучить эффекты стимуляции моторных зон коры на возбудимость локомоторных нейронных сетей спинного мозга, активированных чрескожной стимуляцией спинного мозга.

В исследовании приняли участие 10 здоровых испытуемых. Исследование включало в себя оценку порогов активации и амплитудных показателей вызванных моторных ответов (ВМО) мышц нижних конечностей: *Biceps femoris* (BF); *Gastrocnemius medialis* (GM); *Rectus femoris* (RF); *Tibialis anterior* (TA). Стимуляцию поясничного утолщения спинного мозга проводили с использованием монополярных прямоугольных импульсов с заполненной частотой в 5 кГц, при наложении стимулирующего электрода в проекции Th11-Th12. ТМС сенсорно-моторной зоны коры проводилась в проекции моторной точки мышцы TA с интенсивностью в 90 % от порога её активации. Исследование состояло из первичной оценки порогов активации исследуемых мышц и регистрации амплитуды ВМО при ЧЭССМ. Проведение ТМС с частотой 10 Гц в течении 3х минут. Повторная оценка порогов и амплитуд ВМО при ЧЭССМ после ТМС проводилась каждые 2 минуты, в течении 10 минут.

Установлено, что ТМС приводит к снижению порогов активации ВМО всех исследуемых мышц нижних конечностей. Для RF, TA и GM продолжительность снижения порогов составила 8 минут, для BF – 6 минут. На 10 минуте пороги активации всех исследуемых мышц возвращались к исходному уровню. На этом фоне было зарегистрировано увеличение амплитуд ВМО. Для мышцы RF повышение амплитуды сохранялось в течении 6 минут, для мышцы BF – в течении 4 минут. Для TA и GM повышение амплитудных характеристик отмечалось в течении 8 минут после сеанса ТМС.

Полученные данные свидетельствуют, что высокочастотная транскраниальная магнитная стимуляция приводит к повышению возбудимости нейронных сетей поясничного утолщения спинного мозга. Результаты исследования позволяют предположить, что сочетанное использование ЧЭССМ и ТМС может быть использовано в коррекции двигательных функций при неврологических нарушениях различного генеза.

### **НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ АТЛАС СПИННОГО МОЗГА КОШКИ**

Вещицкий А. А.\* , Шкорбатова П. Ю., Меркульева Н. С.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: veshchitskiiAA@infran.ru

Спинной мозг представляет собой сложную гетерогенную структуру, обеспечивающую множество витальных функций. Клиническое или экспериментальное адресное (хирургическое, медикаментозное, электрическое и пр.) воздействие на спинной мозг требует точных схем пространственного соотношения между сегментами и позвонками, стереотаксических карт расположения разнородных нейронных популяций. Один из способов получения такой информации – комбинированный анатомо-морфологический атлас спинного мозга. Используя иммуногистохимический метод и пять нейрохимических нейрональных маркеров, мы визуализировали у кошки (классического объекта

для изучения спинальных функций) гетерогенные функциональные популяции нейронов по всей длине спинного мозга: от первого шейного до второго копчикового сегмента. Используемые нейробиохимические маркеры позволили селективно визуализировать: (1) соматические мотонейроны и нейроны, ответственные за контроль висцеральных функций (холинацетилтрансфераза), (2) популяции интернейронов (кальций-связывающие белки кальбиндин 28 кДа, кальретинин и парвальбумин), (3) нейроны с крупнокалиберными аксонами (нефосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов). Также была визуализирована общая популяция нейронов (NeuN). Мы также определили комбинацию данных маркеров необходимую для визуализации границ всех имеющихся пластин и ядер серого вещества. Эта информация легла в основу составления точных схем залегания функциональных зон спинного мозга. Были вычислены морфометрические параметры белого и серого вещества всех сегментов, на основании которых получили координатные сетки. На основе измерений длин сегментов и позвонков и локализации их границ были составлены пространственные схемы их взаимного расположения. Полученные схемы и оцифрованные изображения срезов с выявленными нейронными маркерами были оформлены в виде атласа.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00235.*

### **РЕАКЦИЯ АСТРОЦИТОВ И НЕЙРОНОВ НА РЕАБИЛИТАЦИОННУЮ ДВИГАТЕЛЬНУЮ НАГРУЗКУ ПРИ ТРАВМЕ СПИННОГО МОЗГА**

Давлетшин Э. Ф.<sup>1,\*</sup>, Плотникова Е. А.<sup>1</sup>, Сабиров Д. Х.<sup>1</sup>, Тимофеева А. В.<sup>1</sup>, Агеева Т. В.<sup>1</sup>, Мухамедшина Я. О.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: eldar.davletschin@gmail.com

Для анализа эффективности нейрорегенерации на фоне двигательной тренировки (ТМТ) стоит задача проанализировать состояние клеток конкретных популяций. Среди них астроциты, обеспечивающие нейротрофическую функцию в мозге и нарушение деятельности которых приводит к прогрессивности нейродегенерации, и мотонейроны, как наиболее уязвимые нервные клетки после травмы спинного мозга (ТСМ). После контузионной травмы спинного мозга (1,5 м/с) области Th8 крысам группы ТСМ+ТМТ проводили двигательную реабилитацию на сроках 28 и 56 суток с оценкой восстановления двигательной функции тестом BBB. При помощи иммуногистохимического метода был проведен анализ популяции астроцитов, экспрессирующих ALDH1L1 и GFAP в зонах белого и серого вещества, и OPN<sup>+</sup>/Chat<sup>+</sup> нейронов в зонах VH области Th10 на 28 сутки. Результаты BBB показали динамическое улучшение в течение 35 суток с последующим выходом на плато. Наилучшие показатели зарегистрированы в группе ТСМ+ТМТ. Между группами ТСМ и ТСМ+ТМТ достоверное отличие выявлено с 11 по 32 сутки наблюдения. В этот период у животных с дозированной реабилитацией показатель BBB выше ( $p < 0,05$ ) в среднем в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Однако в хронической стадии ТСМ достоверных различий между группами не зарегистрировано. Наибольший показатель двигательной активности зарегистрирован в опытной группе животных ТСМ+ТМТ и составлял  $[11,92 \pm 1,19]$  баллов по сравнению с контрольной группой ТСМ  $[11,21 \pm 0,41]$ . Были выявлены достоверные различия в количестве GFAP<sup>+</sup>/ALDH1L1<sup>-</sup> астроцитов в CST и VH зонах спинного мозга. В зоне VH количество GFAP<sup>+</sup>/ALDH1L1<sup>-</sup> клеток при сравнении с травмированным спинным мозгом без реабилитации было в 2 раза больше. В области CST аналогичный показатель на 40% выше в группе ТСМ+ТМТ, чем группе ТСМ. Популяции GFAP<sup>+</sup>/ALDH1L1<sup>+</sup> и GFAP<sup>+</sup>/ALDH1L1<sup>-</sup> не претерпевают достоверных различий в зонах белого и серого вещества спинного мозга в области повреждения. Анализ количества Chat<sup>+</sup> нейронов в обеих группах в области вентральных рогов спинного указывает на отсутствие достоверных различий между группами ТСМ+ТМТ и ТСМ. Причем количество клеток, экспрессирующих OPN, увеличивается после ТСМ в обеих группах. Количество клеток в группе ТСМ+ТМТ было выше, чем в группе ТСМ, однако, различия не были статистически значимыми. OPN является селективным маркером для  $\alpha$ -мотонейронов в спинном мозге крысы. Тенденция к увеличению/сохранению OPN<sup>+</sup> нейронов свидетельствует об улучшении состояния перинейрональной сети.

*Исследование выполнено в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-75-00035.*

### **ЭФФЕКТЫ ЧРЕСКОЖНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА КОНТРОЛЬ БАЛАНСА В ПОЛОЖЕНИИ СИДЯ У ПАЦИЕНТОВ С ШЕЙНЫМ УРОВНЕМ ТРАВМЫ**

Замалиев А. Р.<sup>1,\*</sup>, Мухаметова Э. Р.<sup>1</sup>, Милицкова А. Д.<sup>1</sup>, Андрианов В. В.<sup>1</sup>, Лавров И. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, г. Казань

<sup>2</sup>Mayo Clinic, Рочестер, Миннесота, США

\*e-mail: zamaliev.ayrat@yandex.ru

Травма спинного мозга (ТСМ) является заболеванием, значительно снижающим качество жизни. Для пациентов с шейным уровнем травмы критично поддержание позы в положении сидя ввиду более выраженного нарушения контроля, туловища и, как следствие, более высокого риска падения по сравнению с пациентами с грудным уровнем

нем травмы. Одним из наиболее перспективных реабилитационных методов при спинномозговой травме является чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (ЧЭССМ). Так, целью данного исследования была оценка эффекта ЧЭССМ на поддержание баланса в положении сидя у пациентов с шейным уровнем травмы.

В исследовании участвовали 6 субъектов с шейным уровнем травмы в возрасте  $35,3 \pm 14,9$  лет, с давностью травмы более 1 года, классифицированных как полная моторная травма по шкале американской ассоциации травмы спинного мозга (ASIA). Пациенты были разделены на группу с ТМС на уровне С5 позвонка (мужчин-2, женщин-1), и с ТМС на уровне С7 позвонка (3 мужчин). Регистрация проводилась с помощью системы видеонализа движений (Vicon Nexus, UK) в положении сидя без опоры до и во время стимуляции. Для анализа использовались кинематические параметры смещения маркера, установленного в области остистого отростка С7 позвонка (маркер С7). Чрескожная электрическая стимуляция проводилась с помощью накожных электродов, расположенных вдоль средней линии спины между остистыми отростками Th11-Th12 и Th12-L1 позвонков (катод); анод располагался над гребнями подвздошных костей. Параметры стимуляции составляли: 10-15Hz, 70-80mA. Пациенты удерживали позу без поддержания рук в течение одной минуты по три повторения без стимуляции, после 15 минутного перерыва процедура повторялась с ЧЭССМ.

У субъектов с ТМС на уровне С5 позвонка отмечалось достоверно увеличение высоты маркера С7 во время стимуляции, что свидетельствует о выпрямлении спины, однако скорость смещения маркера значительно увеличивалась, что говорит о нестабильности удержания позы. У субъектов с ТМС на уровне С7 позвонка отмечалось снижение высоты маркера С7 по сравнению контролем (до стимуляции), однако они показывали снижение скорости смещения маркера.

Таким образом, ЧЭССМ увеличивает выпрямление спины у пациентов с более высоким уровнем травмы и повышает стабильность у пациентов с ниже-шейным уровнем травмы.

*Финансовая поддержка: «Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030)»*

### ЭПИДУРАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ДЕЦЕРЕБРИРОВАННОЙ КРЫСЫ ДВОЙНЫМИ ИМПУЛЬСАМИ

Ляховецкий В. А.<sup>1,\*</sup>, Шкорбатова П. Ю.<sup>1,2</sup>, Горский О. В.<sup>1,2</sup>, Мусиенко П. Е.<sup>1,2</sup>, Меркульева Н. С.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: v\_la2002@mail.ru

Использование двойных импульсов или пачек импульсов при электрической стимуляции спинного мозга (СМ) или нерва, как правило, приводит к угасанию сенсорного компонента мышечного ответа на последующие за первым импульсы. Между тем, известно, что при эпидуральной стимуляции (ЭС) дорсальной поверхности СМ шейного утолщения обезьян в некоторых случаях наблюдается облегчение ответа мышц на пачки импульсов (Guiho et al., 2021). Цель работы – изучение вызванного потенциала (ВП) мышц задних конечностей децеребрированной крысы на одиночные и двойные импульсы ЭС.

Семь крыс линии Вистар были децеребрированы на преколликулярном уровне. Осуществляли ЭС сегментов L2, L4 или L6 СМ одиночными или двойными импульсами (10 импульсов на каждом токе, от 10 мкА с шагом 10 мкА, 20 мс между импульсами пары). Регистрировали вызванные потенциалы в mm. tibialis anterior (TA) и gastrocnemius medialis (GM). Находили минимальный из двух токов, при которых возникал максимум амплитуды сенсорного компонента ВП для одиночного импульса или второго импульса в паре. На этом токе (I<sub>min</sub>) анализировали отношение амплитуд сенсорного компонента ВП на первый и второй импульсы пары к амплитуде сенсорного компонента ВП на одиночный импульс (Н1/Н) и (Н2/Н). Для обеих мышц было получено облегчение ответа на второй импульс пары (Н2/Н больше Н1/Н). Эффект выражен слабее для GM (достоверен для L4), сильнее – для TA (достоверен для всех стимулируемых сегментов). Большая величина эффекта для TA может быть обусловлена более ростральным положением его мотонейронных пулов TA (Mohan et al., 2015). При ЭС сегмента L2 отмечено достоверное увеличение возбудимости на оба импульса пары по сравнению с одиночным импульсом (Н1/Н и Н2/Н выше 1), при ЭС сегмента L4 – достоверное увеличение возбудимости на второй импульс пары (Н2/Н выше 1), при ЭС сегмента L6 – достоверное снижение возбудимости на первый импульс пары (Н1/Н ниже 1). При этом при ЭС сегмента L2 ток I<sub>min</sub> был достоверно выше, чем при ЭС сегмента L4. Большая величина эффекта в сегменте L2 может быть обусловлена большим диапазоном токов, при которых возможно увеличение амплитуды сенсорного компонента ВП (Sarogrosso et al., 2013). Полученные результаты могут быть полезны для планирования протоколов стимуляции СМ животных и человека.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 21-15-00235.*

**МОДУЛЯЦИЯ ПОСТУРАЛЬНОГО БАЛАНСА ПРИ АКТИВАЦИИ СПИНАЛЬНЫХ ЯДЕР  
МЫШЦ-РАЗГИБАТЕЛЕЙ**

Шандыбина Н. Д.<sup>1,\*</sup>, Гвоздева А. П.<sup>1,2</sup>, Тимофеева О. П.<sup>1,2</sup>, Андреева И. Г.<sup>2</sup>, Мошонкина Т. Р.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: shandibinan@infran.ru

Адресная чрескожная стимуляция спинного мозга (ЧССМ) во время ходьбы может активировать мышцы-разгибатели, связанные с поддержанием постурального баланса (Gorodnichev et al., 2021). При ЧССМ на уровне позвонков L1-L2 в фазе опоры было зарегистрировано увеличение коактивации мышц бедра и голени (Moshonkina et al., 2021), которое должно приводить к повышению жесткости суставов. Данный результат предполагает, что ЧССМ на уровне позвонков L1-L2 может быть использована для влияния на вертикальную устойчивость. Цель работы – исследование постуральных показателей при адресной ЧССМ.

Здоровые добровольцы (N=6, 28±5 лет) с левой опорной ногой были отобраны по типу сенсорно-когнитивного стиля, который влияет на стратегию поддержания вертикального баланса (Тимофеева и др., 2020). Полезависимые испытуемые стояли в анэксидной камере на стабилметрической платформе с закрытыми глазами в стандартной вертикальной позе – пятки вместе, носки врозь, руки опущены вниз вдоль тела. Регистрацию стабиллограммы проводили в течение 30 с при четырех условиях: без ЧССМ (контроль) – 1; с ЧССМ (длительность импульса 1 мс, 20 Гц, модуляция 5 кГц) между позвонками L1-L2 по центральной оси позвоночника над спинным мозгом – 2; левее оси позвоночника, над левыми корешками спинного мозга – 3; правее оси, над правыми корешками спинного мозга – 4. Интенсивность ЧССМ подбирали индивидуально и отдельно для каждого условия таким образом, чтобы ЧССМ ощущалась, но не вызывала дискомфорта. Каждое условие повторялось дважды в случайном порядке. Для сравнения результатов использован критерий Вилкоксона, достоверными считали различия при  $p < 0.05$ .

Стабилографические показатели достоверно отличались от контроля при ЧССМ по центральной оси и слева, но не справа. При ЧССМ по центру увеличивались разбросы положений центра давления по сагиттальной и фронтальной осям, что приводило к росту эффективной площади стабиллограммы в 1.5 раза – с 162 до 237 мм<sup>2</sup>, а также средняя длина траектории центра давления по фронтальной оси с 163 до 184 мм. При стимуляции корешков спинного мозга слева увеличивались разброс положений центра давления по фронтальной оси с 2.81 до 3.3 мм и площадь эллипса с 162 до 210 мм<sup>2</sup>. Таким образом, у здоровых людей с полезависимым сенсорно-когнитивным стилем наблюдали уменьшение устойчивости вертикальной позы при ЧССМ по центру и слева на уровне моторных ядер разгибателей.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00226.*

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТА ЭПИДУРАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПРОИЗВОЛЬНОГО КОНТРОЛЯ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМОЙ СПИННОГО МОЗГА**

Яковлева Е. И.<sup>1,\*</sup>, Милицкова А. Д.<sup>1</sup>, Мухаметова Э. Р.<sup>1</sup>, Андрианов В. В.<sup>1</sup>, Лавров И. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, г. Казань

<sup>2</sup>Mayo Clinic, Рочестер, Миннесота, США

\*e-mail: bloom9876@mail.ru

Травма спинного мозга (ТСМ) и ее последствия представляют собой актуальную проблему для современной биомедицины. Перспективным методом восстановления двигательных функций является эпидуральная электростимуляция спинного мозга (ЭССМ). Этот метод с помощью имплантации электродов в эпидуральное пространство позволяет селективно воздействовать на нейрональные спинальные сети. Представляется актуальным изучение эффектов ЭССМ на восстановление произвольных движений у пациентов с ТСМ.

В исследовании принимали участие 5 испытуемых добровольцев (4 мужчин и 1 женщина) с ТСМ на уровне C5 и Th3–T12 позвонков в возрасте от 19 до 36 лет, с давностью травмы от 2 до 8 лет, со степенью травмы AIS B (American Spinal Injury Association Impairment Scale). Сигналы поверхностной электромиографии (ЭМГ) регистрировали в m. biceps femoris, m. rectus femoris, m. tibialis anterior и m. gastrocnemius medianus с помощью датчиков беспроводной системы Trigno Delsys (Delsys Inc., США). ЭССМ проводилась с частотой 20-35 Гц и интенсивностью стимула 3,5-10 В (Medtronic Inc, США) и 3,5-9,5 мА (Boston Science, США). Для каждого субъекта программа стимуляции подбиралась индивидуально. Во время исследования субъекты располагались на кушетке в положении лежа на боку в системе разгрузки веса тела (Redcord, Норвегия). Для оценки произвольного контроля мышц нижних конечностей субъектам была поставлена задача выполнить движение ногой, расположенной в подвесе (одновременное сгибание ноги в тазобедренном, коленном и голеностопном суставе) с максимальным усилием при ЭССМ. Регистрировали ЭМГ субъектов при первом сеансе ЭССМ (через 1 месяц после имплантации) и после прохождения в среднем 10 сеансов ЭССМ.

Все субъекты уже во время первого сеанса ЭССМ смогли выполнить произвольное сгибание нижней конечности, невозможное в отсутствии стимуляции. При этом после прохождения курса ЭССМ 3 из 5 субъектов проде-



монстрировали достоверное увеличение амплитуды ЭМГ произвольной активности в 3 из 4 исследуемых мышцах ( $p \leq 0.05$ ), и 2 участника – увеличение амплитуды ЭМГ в 1 и 4 исследуемых мышцах ( $p \leq 0.05$ ).

Таким образом, ЭССМ позволяет выполнить произвольное движение нижними конечностями пациентам с ТСМ, при этом полученные результаты демонстрируют, что применение курса ЭССМ увеличивает показатели мышечной активности при произвольном движении.

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).*

## **Симпозиум Физиология дыхания: перспективные направления исследований**

### **ОРГАНИЗАЦИЯ КОРТИКАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ В КОНТЕКСТЕ ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ВОСЬМИУРОВНЕВОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОВИСЦЕРАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ**

Александров В. Г. \*, Александрова Н. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alexsandrovv@infran.ru

Выяснение механизмов кортикального контроля респираторной функции лёгких остаётся одной из фундаментальных проблем физиологии дыхания и нейрофизиологии. Для решения этой проблемы предлагается использовать иерархическую восьмиуровневую модель нейровисцеральной интеграции (NVI), которая описывает взаимосвязь между активностью висцеральных систем, когнитивными функциями и эмоциональными реакциями. В основу модели была положена концепция центральной автономной сети (CAN); активность этой сети обеспечивает адаптивные реакции висцеральных систем. В состав CAN включают структуры, находящиеся на разных уровнях нервной оси, от коры до преганглионарных нейронов автономной нервной системы и мотонейронов респираторных мышц. Эти нейроны образуют выходы из CAN, и по их активности можно судить о состоянии сети. При построении модели NVI для этой цели была использована активность блуждающего нерва, которую оценивали путём расчёта показателей variability сердечного ритма (HRV). В состав CAN входят области префронтальной коры (РС), которые расположены на медиальной и латеральной поверхностях больших полушарий и участвуют в контроле дыхания и кровообращения. Согласно иерархической модели NVI, эти две области, вместе с РС орбитофронтальной поверхности, образуют шестой уровень интеграции, который обеспечивает интегрированный контроль, основанный на восприятии текущего висцерального и соматического состояния. Это представление о функциях шестого уровня NVI основано на результатах морфологических и нейровизуализационных экспериментов и указывает на наличие функционального взаимодействия между указанными областями РС. С точки зрения нейрофизиологии и применительно к проблеме кортикального контроля внешнего дыхания оно предполагает необходимость исследования и описания механизмов взаимодействия упомянутых областей коры в процессе модуляции паттерна дыхания. Необходимо также разработка методов, позволяющих интегрированно характеризовать паттерны дыхания и паттерны активности нервов респираторных мышц, подобно тому, как HRV характеризует активность блуждающего нерва. Известны попытки использовать для этой цели показатель variability респираторного ритма, но требуется дальнейшее теоретическое обоснование и экспериментальное исследование данного метода. Таким образом, использование иерархической модели NVI при исследовании процессов кортикального контроля респираторной функции перспективно, однако сопряжено с определенными трудностями методологического и методического характера.

*Финансовая поддержка: Государственная программа «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Тема 64.1 (0134-2019-0001) «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов».*

### **ВЛИЯНИЕ 21-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ НА ВЕНТИЛЯЦИОННУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К УГЛЕКИСЛОМУ ГАЗУ**

Ермолаев Е. С. \*, Шулагин Ю. А., Паршин К. С., Зарипов Р. Н., Дьяченко А. И.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: 1861894@mail.ru

В условиях космического полета (КП) есть факторы, которые могут изменить вентиляционную чувствительность: повышенное содержание  $\text{CO}_2$  в атмосфере, микрогравитация, изменённое гравитационно-зависимое давление крови в мозге и у периферических рецепторов кардиореспираторной системы, изменение механических свойств легких и грудной клетки. Для понимания возможных эффектов и механизмов полезны эксперименты, в которых эти факторы разделены. Одним из распространенных способов моделирования условий микрогравитации на Земле

является сухая иммерсия (СИ). СИ воспроизводит такие физиологические эффекты КП, как отсутствие опоры и перераспределение жидких сред организма.

Исследовали влияние 21-суточной СИ на вентиляционную реакцию (ВР) к  $\text{CO}_2$ , измеренную методом возвратного дыхания (ВД). В частности, перед, в течение и после СИ исследовали ВР на  $\text{CO}_2$  ( $S_{\text{VR}} \text{CO}_2$ ) и реакцию дыхательного объема (ДО) на  $\text{CO}_2$  ( $S_{\text{VTR}} \text{CO}_2$ ). Также измеряли диффузионную способность легких ( $K_{\text{DLCO}}$ ). Исследование проводилось на разработанном нами аппаратно-программном комплексе (АПК), по методике исследования хемочувствительности дыхания (Дьяченко и соавт., 2015). АПК включает дыхательный контур для ВД, датчики дыхательного потока и содержаний  $\text{CO}_2$  и  $\text{O}_2$  у рта и компьютер. Регистрируемый параметр дыхательного потока автоматически пересчитывался в ДО и легочную вентиляцию (ВТПС) с учетом калибровки.  $S_{\text{VR}} \text{CO}_2$  и  $S_{\text{VTR}} \text{CO}_2$  исследовали в диапазоне парциального давления  $\text{CO}_2$  в конечной порции выдыхаемого воздуха ( $P_{\text{ET}} \text{CO}_2$ ) от 45 до 60 мм. рт. ст. Испытуемые дышали газовой смесью с высоким содержанием  $\text{O}_2$ , поэтому реакция на гипоксию отсутствовала. Статистическую достоверность оценивали методом ANOVA с повторными измерениями [SPSS, США].

Установили, что  $S_{\text{VTR}} \text{CO}_2$  на 13-е ( $0,082 \pm 0,022$  л/мм рт. ст.) и 19-е ( $0,078 \pm 0,020$  л/мм рт. ст.) сутки СИ достоверно (здесь и далее  $p < 0,05$ ) больше, чем  $S_{\text{VTR}} \text{CO}_2$  в фоне ( $0,059 \pm 0,022$  л/мм рт. ст., среднее по группе  $\pm \text{SD}$ ), и на 13-е сутки СИ достоверно больше, чем на 8-е ( $0,062 \pm 0,017$  л/мм рт. ст.) сутки СИ. Статистически достоверно обнаружено снижение  $K_{\text{DLCO}}$ . Таким образом, вентиляционная чувствительность к  $\text{CO}_2$  изменялась в ходе 21-суточной СИ. При этом изменение вентиляции выражено меньше, чем изменение величины дыхательного объема. Мы полагаем, что в условиях КП анализ реакции ДО на  $\text{CO}_2$  будет более информативным по сравнению с анализом ВР. Успешное применение метода оценки чувствительности дыхания человека к  $\text{CO}_2$  и АПК для реализации этого метода в 21-суточной СИ позволяют рекомендовать их для применения в условиях КП.

*Работа выполнена в рамках плана фундаментальных исследований ГНЦ РФ ИМБП РАН по теме № 64.1.*

## ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕПТИНА

Инюшкина Е. М.\*, Романова И. Д., Инюшкин А. Н.

*Самарский университет, г. Самара*

\*e-mail: inyushkina@mail.ru

Одним из значимых событий в современной физиологии явилось открытие регуляторного полипептида лептина (Zhang et al., 1994). Установлено, что данный пептид продуцируется клетками жировой ткани и принимает активное участие в центральных механизмах регуляции жирового обмена, аппетита, количества принимаемой пищи и веса тела (Schwartz et al., 1996). Сравнительно высокая концентрация специфических рецепторов к лептину выявлена в структурах бульбарного дыхательного центра, особенно в ядре солитарного тракта (Mercer et al., 1998; Hosoi et al., 2002), что указывает на возможность участия лептина в центральных механизмах регуляции дыхания на уровне этих структур.

Целью работы явилось изучение роли и физиологических механизмов участия лептина в центральной регуляции дыхания.

Исследование выполнено на белых нелинейных крысах, наркотизированных уретаном. Лептин растворяли в искусственной цереброспинальной жидкости и вводили в концентрациях  $10^{-10}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-4}$  М в объеме 0.2 мкл в различные ядра дыхательного центра. В контрольных экспериментах в ту же область инъецировали 0.2 мкл искусственной цереброспинальной жидкости. Эксперименты проводились с соблюдением основных биоэтических правил.

Микроинъекции  $10^{-8}$ - $10^{-4}$  М лептина в ядро солитарного тракта приводили к росту объёмных параметров паттерна дыхания и соответствующих амплитудных характеристик биоэлектрической активности инспираторных мышц. Микроинъекции  $10^{-8}$  М лептина в пре-Бётцингеров комплекс вызывали умеренно выраженные дозозависимые респираторные реакции, выражавшиеся в стимуляции дыхания, а концентрация  $10^{-6}$  М лептина в ту же область вызывала выраженные респираторные реакции. Наблюдался значительный рост лёгочной вентиляции ( $p < 0.001$ : one way ANOVA test) с 4 по 40 минуту после инъекции. На пике реакции прирост этого показателя составил 22.6% (рост с  $77.2 \pm 3.2$  до  $95.5 \pm 4.9$  мл/мин;  $p < 0.001$ : Holm-Sidak test). Рост минутного объёма дыхания происходил исключительно за счёт увеличения частоты дыхания ( $p < 0.001$ : one way ANOVA test).

Выявленные эффекты лептина в совокупности с данными о наличии специфических лептиновых рецепторов в структурах дыхательного центра предполагают участие эндогенного лептина в регуляции дыхания на уровне дорсального отдела дыхательного центра.

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ В NREM И REM ФАЗЫ СНА

Калинкин А. Л.\*

*Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: akalinkin@sleeplab.ru

**Введение.** Регуляция дыхания во время сна претерпевает существенные изменения и меняется моментально при переходе от бодрствования ко сну. В NREM фазу сна альвеолярная вентиляция уменьшается, снижается  $\text{PaO}_2$ ,

увеличивается  $P_aCO_2$ , отмечается уменьшение потребления  $O_2$ , происходит снижение чувствительности дыхательного центра к  $O_2$  и  $CO_2$ , увеличивается сопротивление верхних дыхательных путей. В REM фазу сна перечисленные выше факторы усугубляются в еще большей степени. Помимо изменения дыхательной функции во время сна, существуют различные виды нарушений сна, которые также влияют на изменения ритма и паттерна дыхания.

**Методы исследования.** В исследование включено 920 пациентов (570 муж, 350 жен, 18-89 лет) с синдромом обструктивного апноэ сна, синдромом центрального апноэ сна, альвеолярной гиповентиляцией, ассоциированной с ожирением, хронической инсомнией, синдромом беспокойных ног, синдромом периодических движений ног, последовательно обратившихся в центр медицины сна МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова в период с 2017 по 2019 гг. Всем пациентам проведено полисомнографическое исследование (Embla N7000).

**Результаты.** 49,08% пациентов отметили наличие храпа, 27,69% – остановок дыхания во время сна, 7,27% – удушье во сне, 29,1% – избыточную дневную сонливость, 43,21% – трудности с засыпанием, 19,98% – ранее пробуждение, 31,05% – частые пробуждения. Наиболее низкие значения  $SpO_2$  наблюдались в REM фазу сна. Впервые показано, что в N3 (самая «глубокая» стадия сна) происходит исчезновение эпизодов апноэ обструктивного генеза. Нами также выявлено наличие, у некоторых больных с хронической инсомнией, нейрогенной гипервентиляции во время сна (практически двукратное увеличение частоты дыхания на фоне снижения дыхательного объема). Высказана гипотеза о том, что возникновение единичных эпизодов апноэ центрального генеза, сразу после засыпания, является следствием хронической гипервентиляции в период бодрствования. Данный феномен может стать надежным критерием гипервентиляционного синдрома.

**Заключение.** Для комплексной оценки функции внешнего дыхания необходимо, прежде всего, учитывать состояние дыхательной функции во время сна. Сон является стресс-тестом для дыхательной системы.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.*

## МЕХАНИЗМ СНИЖЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА К ХЕМОРЕЦЕПТОРНЫМ СТИМУЛАМ В УСЛОВИЯХ МИКРОГРАВИТАЦИИ

Катунцев В. П.\*, Тарасенков Г. Г., Худякова Е. П., Баранов В. М.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: vpkat@yandex.ru

В ранее выполненных модельных и космических исследованиях получены данные, указывающие на снижение чувствительности дыхательного центра в космическом полете (КП) к действию гипоксии и гиперкапнии. Для выяснения возможных механизмов обнаруженных изменений активности центрального дыхательного механизма проведен космический эксперимент «ДАН», итоговые результаты которого представлены в данной работе.

До, во время и после КП обследованы 16 космонавтов – мужчин в возрасте 40-57 лет. В качестве нагрузочной пробы использовали пробу с отрицательным давлением на нижнюю часть тела (ОДНТ), вызывающую перераспределение крови в дистальном направлении. До и после пробы с ОДНТ регистрировали продолжительность максимальной волевой задержки дыхания на вдохе (МВЗДвд) и выдохе (МВЗДвдыд), приводящих к снижению  $P_aO_2$  и повышению  $P_aCO_2$ .

До КП (при 1G) в вертикальном положении величина МВЗДвд составляла  $61,9 \pm 3,9$  с и увеличивалась до  $81,1 \pm 5,6$  с в горизонтальном положении; МВЗДвдыд в вертикальном положении равнялась  $24,5 \pm 1,5$  с и в горизонтальном положении увеличивалась до  $31,2 \pm 1,9$  с ( $p < 0,01$ ). На 1-5 мес. КП величина МВЗДвд превышала дополетные значения в горизонтальном положении на 25-45,5%, МВЗДвдыд – на 17,5-54,2%. После завершения КП значения МВЗДвд и МВЗДвдыд возвращались к исходным уровням. В первые 5-10 мин после окончания действия ОДНТ по сравнению с данными до начала этой пробы наблюдали дополнительный «прирост» продолжительности МВЗДвд и МВЗДвдыд. Увеличение значений МВЗДвд и МВЗДвдыд в горизонтальном положении при 1G и микрогравитации указывает на снижение чувствительности дыхательного центра на физиологические хеморецепторные стимулы – повышенное  $P_aCO_2$  и сниженное  $P_aO_2$ .

Триггерным механизмом снижения чувствительности дыхательного центра в данных условиях, вероятно, является перераспределение крови в верхнюю половину тела, приводящее к повышению давления в сосудах синокаротидной зоны, активации барорецепторов и последующему рефлекторному снижению инспираторной активности дыхательных нейронов. Это заключение вытекает из более длительных задержек дыхания в условиях микрогравитации и горизонтальном положении, в ответ на ОДНТ, а также снижения указанных показателей после окончания КП до исходных уровней. Полученные данные следует учитывать при обосновании объема физических нагрузок, выполняемых экипажем в условиях КП, а также дозы введения лекарственных препаратов, оказывающих угнетающее влияние на дыхательный центр, при медицинской помощи космонавтам в КП.

**ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БУЛЬБОСПИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ МОЗГА НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ В ПЕРИОД ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПАССИВНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ**

Мирошниченко И. В. \*, Большевский С. Е., Зинченко Е. А.

*ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург*

\*e-mail: miv2000@mail.ru

Большое внимание исследователями уделяется изучению влияния хронического пренатального воздействия никотина на механизмы генерации дыхательного ритма и развития центральной хемочувствительности новорожденных. Табачный дым содержит множество компонентов, поэтому комплексное исследование особенностей функционирования респираторной нейронной сети новорожденных, перенесших влияние факторов пассивного курения в пренатальном периоде дает возможность на системном уровне оценить характер перестройки центральных механизмов генерации и регуляции дыхания.

Исследование выполнено на 107 изолированных бульбоспинальных препаратов мозга (БСП) новорожденных белых беспородных крыс в условиях *in vitro*, в возрасте 0-1 суток. После датирования беременности крысы помещались в вентилируемую камеру объемом 0,374 м<sup>3</sup>. В течение всего срока беременности производилась фумигация экспериментальной группы (ПК) сигаретным дымом в течение 8 часов в сутки по одной сигарете через каждые 60 минут 5 дней в неделю. Контрольная группа содержалась в схожих условиях, но фумигация дымом не осуществлялась. При обработке нейрограмм измерялись продолжительность цикла респираторной активности, продолжительность и амплитуда инспираторных разрядов. В спектрограммах респираторных разрядов выделялись максимальные пики в низко- и среднечастотном диапазонах. Анализ статистических различий производился с помощью *t*-теста ( $p < 0,05$ ).

Известно, что в процессе индивидуального развития активность диафрагмальных мотонейронов претерпевает существенные изменения: снижается вариабельность и частота респираторного ритма, увеличивается амплитуда и продолжительность респираторного разряда. В результате проведенного исследования было установлено, что у новорожденных крыс, перенесших пренатальное пассивное курение, наблюдается большая частота, меньшая амплитуда и продолжительность инспираторных разрядов, смещение пиков спектральной плотности мощности респираторных разрядов обоих диапазонов в сторону низких частот, уменьшение их мощности, в сравнение с контрольными животными. Подобное может быть следствием модифицирующего влияния факторов пренатального пассивного курения на формирование пространственной конфигурации нейронных сетей, что свидетельствует о замедлении развития центральной респираторной сети.

**СИСТЕМОГЕНЕЗ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В УСЛОВИЯХ СИБИРИ**

Михайлова Л. А. \*, Чеснокова Л. Л., Мальцева Е. А., Толмачева Т. В.

*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск*

\*e-mail: krasphysiol@mail.ru

Неблагоприятные условия внешней среды в крупных промышленных городах оказывают влияние на процессы становления ведущих систем организма и, в первую очередь, на дыхательную систему как наиболее тесно связанную с внешней средой.

Проведено обследование 684 лиц обоего пола в возрасте 7-21 года, проживающих в Восточной Сибири с рождения в каждом из изучаемых районах: с химическими предприятиями с интенсивными транспортными; в экологически чистом (спальном) районе и в зеленой зоне города. Обследование проведено на аппаратно-диагностическом комплексе «Valenta +». Все параметры приведены к системе ВТРС. Статистическая обработка проведена на основе критерия Н-критерия Краскелла-Уоллиса с расчетом медианы и квартилей.

Основные показатели системы внешнего дыхания во всех обследованных группах детей и подростков соответствуют возрастным нормативам для других регионов России. При сохранении общей тенденции увеличения основных показателей этой системы в процессе роста и развития, выявлены отличия в уровне минутного объема дыхания (в основном, за счет глубины дыхания), паттерне дыхания (различная объемная скорость воздушного потока) и динамике их прироста. В препубертатном возрасте отмечается положительная динамика основных показателей внешнего дыхания, имеющая определенные экологические особенности, выражающиеся в измененном паттерне дыхания у проживающих в промышленных районах с химическим и пылевым загрязнением, что обеспечивается разной степенью развития дыхательной мускулатуры и различной эффективностью работы дыхательной системы, наиболее ярко проявляющихся при форсированном дыхании.

Выявлены значимые половые и антропометрические отличия основных показателей дыхания в юношеском возрасте. Более экономичное и эффективное дыхание у лиц в сельской местности по сравнению с представителями промышленного города сохраняется и в юношеском возрасте. Это проявляется в высоких резервных возможностях и скоростных характеристиках воздушного потока. Однако, переезд и проживание в течение пяти месяцев в промышленной зоне нивелирует высокие резервные возможности системы внешнего дыхания. Получены регрессионные зависимости для взаимообусловленных показателей, характеризующих функциональное состояние системы.

**Постерная секция: Физиология дыхания: перспективные направления исследований**

**ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Бирулина Ю.Г.\*, Иванов В. В., Воронкова О. В., Буйко Е. Е., Дзюман А. Н.

*ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск*

\*e-mail: birulina20@yandex.ru

В настоящее время одним из обсуждаемых является вопрос о взаимосвязи патогенетических факторов метаболического синдрома (МС) и формированием респираторных нарушений. Поскольку бронхиальная дисфункция формируется медленно, и ее клинические проявления значительно отсрочены, целесообразным является использование животных моделей для оценки влияния компонентов МС на состояние бронхолегочной системы.

Модель МС реализовали на крысах-самцах Wistar (12 животных), которых содержали 12 недель на высокожировой и высокоуглеводной диете (ВЖВУД). Контрольную группу составили 11 животных, получавших стандартную диету. Животных выводили из эксперимента  $\text{CO}_2$ -эвтаназией. Выполняли бронхоальвеолярный лаваж (БАЛЖ), в котором определяли концентрацию белка спектрофотометрически и цитокинов IL-6, IL-10 методом ИФА. Из БАЛЖ выделяли альвеолярные макрофаги и выполняли количественную оценку субпопуляций, экспрессирующих маркеры M1 (CD80) и M2 (CD206), методом проточной цитофлуориметрии. Проводили гистологическое исследование фрагментов бронхов. Оценивали сократительные реакции сегментов воздухоносных путей.

Показано, что ВЖВУД приводила к развитию ожирения, гипергликемии, инсулинемии, инсулинорезистентности, лептинемии, дислипидемии у животных опытной группы. У крыс опытной группы в БАЛЖ было обнаружено увеличение концентрации белка и IL-6 по сравнению с контрольными животными. Статистически значимых различий по количеству альвеолярных макрофагов, экспрессирующих CD206, установлено не было, тогда как количество CD80-позитивных макрофагов у крыс с МС оказалось ниже, чем у контрольных животных. При гистологическом исследовании бронхов крыс опытной группы были обнаружены признаки десквамации эпителия, гипертрофии гладкомышечного слоя, гипертрофии перибронхиальной жировой ткани. Показано, что при МС происходило усиление спастического действия карбахолина и снижение эффектов сальбутамола.

Таким образом, при МС, вызванном ВЖВУД, в бронхолегочной системе возникают морфофункциональные изменения, которые могут являться причиной повышенной реактивности воздухоносных путей.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20039 и средств Администрации Томской области.*

**ПОСТКОВИДНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ СТУДЕНТОВ**

Вашанов Г. А.\*, Гуляева С. И., Сулин В. Ю.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж*

\*e-mail: vashanov@bio.vsu.ru

В связи с эпидемиологической обстановкой в мире респираторные заболевания стали одними из наиболее распространенных, поэтому актуальным является определение параметров работы системы дыхания человека. Особое внимание в последние годы уделяют изучению состояния легочной системы студентов. Целью данного исследования являлся анализ некоторых параметров внешнего дыхания у студентов.

Исследование проводили в первой половине дня на базе кафедры физиологии человека и животных медико-биологического факультета Воронежского государственного университета. В исследовании приняли участие 67 студентов Воронежского государственного университета в возрасте от 19 до 23 лет (39 девушек и 28 юношей). Измерение легочных объемов проводили с использованием компьютерного спирометра «Спиро-Спектр» (фирмы «Нейрософт»). Обследуемые студенты-добровольцы выполняли по 2 функциональные пробы – «спокойное дыхание» и «форсированный выдох». Регистрировали показатели жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, объем форсированного выдоха за 1 секунду. Среди обследованных студентов 31 % (21 человек, 14 девушек и 7 юношей) переболели COVID-19, а 69 % (46 человек, из них 25 девушек и 21 юношей) на момент обследования не болели новой коронавирусной инфекцией. По результатам анкетирования было установлено, что 46 % обследованных (31 человек, из них 14 девушек и 17 юношей) имеют длительный стаж курения. 54 % обследованных студентов (36 человек, из них 25 девушек и 11 юношей) не курящие. В обследованной группе студентов у подавляющего большинства (92 %) измеренное значение жизненной емкости легких соответствовало возрастным нормам. При этом умеренная и средняя степень снижения величины форсированной жизненной емкости легких зарегистрированы у 72 % курящих студентов. Следует отметить, что среди курящих девушек процент студентов, имеющих умеренную и среднюю степень снижения ФЖЕЛ, достигает 86 %. У девушек, имеющих пристрастие к табакокурению, выявлено снижение величины ФЖЕЛ на 16 % относительно границ нормы. У 54 % обследованных

студентов отмечено снижение величины индекса Тиффно, что свидетельствует о наличии обструктивных нарушений системы внешнего дыхания. Установлено, что у 62 % обследованных студентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19, имеются обструктивные нарушения системы внешнего дыхания.

### **МИКРОЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОРБИТАЛЬНОЙ КОРЫ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ ВЫЗЫВАЕТ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ**

Губаревич Е. А.<sup>1\*</sup>, Кокурина Т. Н.<sup>1</sup>, Рыбакова Г. И.<sup>1</sup>, Туманова Т. С.<sup>1,2</sup>, Александров В. Г.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. СанктПетербург

\*e-mail: gubarevichea@infran.ru

Предыдущими исследованиями установлено, что области префронтальной коры, расположенные на медиальной и латеральной поверхностях больших полушарий, принимают участие в контроле автономных функций (Aleksandrov et al., 2021). Кроме того, предполагается участие в автономном контроле областей префронтальной коры, расположенных на орбитальной поверхности больших полушарий (Aleksandrov et al., 2022, Smith et al., 2018). Функции орбитальной коры обычно не связывают с автономным контролем, и указанное предположение пока недостаточно обосновано прямыми физиологическими экспериментами. Целью настоящей работы стала экспериментальная проверка гипотезы о возможном участии орбитофронтальной коры (ОФК) в контроле функции дыхания. Для этого в острых экспериментах на лабораторных крысах (Wistar, 260300 г, n=6, из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН), анестезированных уретаном (1,6 г/кг, в/б.), были зарегистрированы реакции системы дыхания на микроэлектростимуляцию латеральной ОФК и медиальной префронтальной (инфраламбической, ИЛК) коры. Параметры внешнего дыхания определяли методом пневмотахографии. Кору стимулировали сериями прямоугольных импульсов тока отрицательной полярности силой 150200 мкА, длительностью 1 мс, частотой следования 50 имп/с; продолжительность серий 10 с. В результате было установлено, что в одном и том же эксперименте микроэлектростимуляция каждой из исследованных областей коры приводит к специфическим перестройкам паттерна дыхания, которые стабильно воспроизводились в течение 2-х часового эксперимента. Ответы на стимуляцию ИЛК были аналогичны зарегистрированным ранее (Aleksandrov et al., 2007); они проявлялись в уменьшении длительности дыхательного цикла (Ttot) и дыхательного объема (VT), увеличении максимальных воздушных потоков на вдохе (VImax) и выдохе (VEmax). Стимуляция ОФК также приводила к уменьшению Ttot и VT, однако не вызывала увеличения VEmax, хотя и приводила к увеличению VImax. Статистический анализ показал наличие достоверных отличий между изменениями Ttot, VT и VImax, происходивших в ответ на стимуляцию ИЛК и ОФК. Таким образом, было впервые установлено, что микроэлектростимуляция латеральной ОФК анестезированной крысы вызывает специфические перестройки паттерна дыхания; полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу. Данные морфологических исследований позволяют предположить, что ОФК реализует своё влияние на функцию дыхания путём взаимодействия с висцеромоторной ИЛК, однако это предположение требует прямой экспериментальной проверки.

*Финансовая поддержка: Государственная программа «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Тема 64.1 (0134-2019-0001) «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов».*

### **МИКРОЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ИНСУЛЯРНОЙ КОРЫ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ ТОРМОЗИТ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ**

Кокурина Т. Н.\*, Рыбакова Г. И., Губаревич Е. А., Александров В. Г.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kokurinatn@infran.ru

Префронтальная кора (ПФК) образует высший уровень церебровисцеральной оси, участвуя в контроле автономных функций, в том числе функции дыхания. Предыдущими исследованиями установлено, что микроэлектростимуляция полей орбитофронтальной (ОФК) и инсулярной (ИНС) коры, которые относят к числу полей ПФК, приводит к специфическим перестройкам паттерна дыхания анестезированной крысы (Aleksandrov et al., 2007; Kokurina et al., 2022). Эти данные, а также результаты морфологических исследований, подтвердившие наличие прямых связей между ОФК и ИНС, позволили выдвинуть гипотезу о возможном функциональном взаимодействии ОФК и ИНС в процессе контроля функции дыхания. Для проверки этой гипотезы были проведены эксперименты на анестезированных уретаном (1.6 г/кг) самцах крыс Wistar, полученных из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН (n=16). При помощи аппаратно-программного комплекса регистрировали пневмотахограмму и рассчитывали объёмно-временные параметры дыхания в режиме реального времени. Кору раздражали сериями прямоугольных импульсов тока отрицательной полярности, амплитудой 50-150 мкА, длительностью 0,5-1,0 мс; длительность серий составляла 5 и 10 секунд. ИНС стимулировали в точке с координатами: +1.0 мм от уровня bregma, 5.3 мм латеральнее сагитталь-

ной плоскости, 5 мм от поверхности мозга. Координаты точки внутри ОФК были, соответственно, +3.2 мм, 3.2 мм, 4.4 мм. При раздражении ИНС регистрировали т.н. «тормозной» ответ: в первых дыхательных циклах увеличивалась их длительность ( $T_{tot}$ ), уменьшался дыхательный объем ( $V_t$ ), снижалась максимальная скорость воздушного потока на вдохе ( $V_{imax}$ ) и выдохе ( $V_{emax}$ ). Раздражение ОФК приводило к уменьшению  $T_{tot}$  и  $V_t$ , увеличению  $V_{imax}$ , при этом  $V_{emax}$  не менялась. При одновременном раздражении обеих областей стимулами одинаковой продолжительности (10с) изменения паттерна дыхания соответствуют тем, которые наблюдались при стимуляции ИНС, специфическая реакция на раздражение ОФК не проявлялась. Раздражение ИНС более коротким стимулом (5с) на фоне развивающегося ответа на стимуляцию ОФК прерывало этот ответ, который возобновлялся после окончания стимуляции ИНС. Таким образом, было показано, что микроэлектростимуляция двух областей ОФК приводит к специфическим изменениям паттерна дыхания анестезированной крысы. Впервые обнаружено, что раздражение ИНС коры оказывает тормозное действие на эффект стимуляции ОФК. Этот результат прямо подтверждает гипотезу о возможном функциональном взаимодействии полей ОФК и ИНС в процессе контроля паттерна дыхания.

*Финансовая поддержка: Государственная программа «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Тема 64.1 (0134-2019-0001) «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов».*

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ЗДОРОВЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС

Кризская С. С.\*, Берест И. Е., Паринов Р. А.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Луганск*

\*e-mail: krizskaya.lena@mail.ru

**Введение.** Мукоциллиарная система (МЦС) – это одна из составляющих врожденной защиты респираторной системы от патогенного воздействия витающих во вдыхаемом воздухе поллютантов, патогенных микроорганизмов и аллергенов. Изучение МЦС полости носа является актуальным вопросом, так как изменения в ней приводят к нарушению мукоциллиарного клиренса, что предрасполагает к развитию острых воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух носа (ОПН). Так как морфологическое исследование слизистой оболочки носа (СО) у человека проблематично, изучение МЦС на лабораторных крысах является актуальным вопросом современной оториноларингологии.

**Цель работы:** провести морфологическую оценку СО носовой перегородки у здоровых лабораторных крыс.

**Материалы и методы.** В ходе исследования производился забор СО носовой перегородки у 30 здоровых половозрелых белых крыс-самцов массой 250-300 г. Полученные образцы фиксировали в 10 % растворе формалина, осуществляли проводку в спиртах с возрастающей концентрацией и заливку в парафин. С каждого блока с тканью СО носовой полости животного изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполнялось при увеличении  $\times 100$ ,  $\times 400$ .

**Результаты.** Носовая перегородка крыс состоит из двух отделов: хрящевой и костной, длина – 2,8; 2,6/2,9 см, ширина 1,2; 1,1/1,4 см. Слизистая оболочка розовая, без отёка, влажная, с прозрачным слизистым отделяемым, местами отчетливо просматривался сосудистый рисунок. При микроскопическом исследовании СО определялся цельный реснитчатый эпителий на всём протяжении с четко визуализированными реснитчатыми, базальными и бокаловидными клетками, базальной мембраной и собственной соединительнотканной пластинкой, состоящей из рыхлой волокнистой соединительной ткани с расположенными в ней сосудами микроциркуляторного русла, клетками соединительной ткани.

**Выводы.** Полученные результаты морфологического исследования СО полости носа крыс свидетельствуют о характерном для неё строении, но и схожести строения со СО полости носа человека. Поэтому СО носа крыс является хорошей основой для разработки экспериментальных моделей заболеваний ЛОР-органов, в частности, полости носа и ОПН, что позволит исследователям и врачам-клиницистам разрабатывать индивидуальную тактику лечения пациентов в зависимости от состояния СО полости носа.

### РЕСПИРАТОРНЫЕ ОТВЕТЫ НА МИКРОЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЮ ИНФРАЛИМБИЧЕСКОЙ КОРЫ АНЕСТЕЗИРОВАННОЙ КРЫСЫ МЕНЯЮТСЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАННОГО АНЕСТЕТИКА

Крючкова О. А.<sup>1,2,\*</sup>, Туманова Т. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук, г. СанктПетербург*

<sup>2</sup>*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. СанктПетербург*

\*e-mail: kriuchkova@infran.ru

Микроэлектростимуляция структур центральной нервной системы является классическим методическим приёмом, который широко используют при исследовании областей коры, принимающих участие в контроле автономных

функций. К числу таких областей относится инфраламбическая кора (ИЛК), которую рассматривают в качестве одной из висцеральных сенсорно-моторных зон (Aleksandrov et al., 2022). Микроэлектростимуляция ИЛК бодрствующих и анестезированных животных вызывает изменения активности респираторной, сердечно-сосудистой и других систем. В подобных экспериментах для общей анестезии обычно используют уретан, который, в отличие от других анестетиков, обеспечивает стабильность автономных функций на протяжении нескольких часов регистрации. Вместе с тем, можно предположить, что ответы на микроэлектростимуляцию ИЛК, том числе ответы респираторной системы, зависят от препарата, использованного для анестезии. Проверка этого предположения стала целью настоящей работы. Эксперименты были проведены на самцах лабораторных крыс линии Wistar из ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН, весом от 250 до 270 грамм. В первой экспериментальной серии (n=7) для анестезии был использован ветеринарный препарат «Золетил», в дозировке 7,5 мг/кг. Вторая серия (n=6) была проведена под обычной уретановой анестезией (дозировка 1,8 г/кг.). Оба анестетика вводили внутривенно. После достижения необходимой глубины наркоза крысе накладывали трахеостому и, животное помещали в стереотаксический аппарат. Проводили локальную краниотомию и при помощи микроманипулятора погружали металлический раздражающий микроэлектрод в ИЛК. ИЛК стимулировали монополярно сериями прямоугольных негативных импульсов (длительность серии 10 с, 100-175 мкА, 50 имп/с). В течение эксперимента при помощи аппаратно-программного комплекса непрерывно регистрировали пневмотахограмму, а также рассчитывали длительность дыхательного цикла ( $T_{tot}$ ) и дыхательный объем ( $V_t$ ). Было установлено, что в условиях анестезии уретаном обычная реакция респираторной системы на стимуляцию ИЛК представляла собой уменьшение  $T_{tot}$ ,  $V_t$ . При использовании препарата «Золетил» раздражение ИЛК вызывало, напротив, достоверное увеличение  $T_{tot}$  и  $V_t$ . Таким образом, было установлено, что на фоне действия различных анестетиков дыхательные ответы на микроэлектростимуляцию ИЛК действительно меняются, и, таким образом, выдвинутая гипотеза была подтверждена. Эти результаты следует учитывать при планировании экспериментов с микроэлектростимуляцией структур центральной нервной системы.

*Финансовая поддержка: Государственная программа «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Тема 64.1 (0134-2019-0001) «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов».*

### **МИКРОИНЪЕКЦИИ РАСТВОРА ХЛОРИДА КОБАЛЬТА В ИНФРАЛАМБИЧЕСКУЮ КОРУ ПОДАВЛЯЮТ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ ОРБИТОФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ**

Рыбакова Г. И.\*, Кокурина Т. Н., Губаревич Е. А., Александров В. Г.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: rybakovagi@infran.ru

К настоящему времени получены экспериментальные данные, которые позволяют предполагать участие полей орбитофронтальной коры (ОФК) в контроле автономных функций, в том числе функции дыхания (Aleksandrov et al., 2022; Kokurina et al., 2022). Вместе с тем, механизмы, реализующие участие ОФК в контроле дыхания, ещё предстоит исследовать. Установлено, что ОФК связана прямыми проекциями с инфраламбической корой (ИЛК), которая является узлом центральной автономной сети и выполняет функции висцеральной сенсорно-моторной зоны (Aleksandrov et al., 2021). Целью настоящей работы стала экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой участие ОФК в контроле дыхания реализуется путём взаимодействия с ИЛК. С этой целью было изучено влияние микроинъекций хлорида кобальта ( $CoCl_2$ ) в ИЛК на респираторные эффекты микроэлектростимуляции ОФК. Предыдущими исследованиями установлено, что  $CoCl_2$  является неспецифическим блокатором кальциевых каналов, и инъекция его растворов в нервную ткань приводит к нарушению синаптической передачи в исследуемой структуре (Fortaleza et al., 2015). Эксперименты проведены на самцах крыс линии Вистар (n=10) весом 270-290 г., предоставленных ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН. Анестезированным (уретан, 1,6 г/кг внутривенно), трахеостомированным животным при помощи стереотаксического аппарата вводили раздражающий металлический микроэлектрод в точку с координатами: 4,2 мм от поверхности мозга, 3,2 мм роstralнее bregma, 3,2 мм латеральнее сагитальной плоскости (Paxinos, Watson, 1998). Микроинъектор погружали в точку с координатами: 4,1 мм от поверхности мозга, 2,5 мм роstralнее bregma, 0,5 мм латеральнее сагитальной плоскости. Стимулировали ОФК сериями импульсов тока отрицательной полярности, амплитудой 50150 мкА, длительностью 0,5-1,0 мс; длительность серии составляла 10с. В ИЛК вводили 2 мкл раствора  $CoCl_2$  (2мМ). При помощи аппаратно-программного комплекса регистрировали пневмотахограмму и по ней рассчитывали объёмно-временные параметры дыхания. Раздражение ОФК вызывало специфические перестройки паттерна дыхания, которые проявлялись в уменьшении дыхательного объёма и длительности дыхательного цикла, а также в увеличении максимальных потоков на вдохе, но не на выдохе. Ипсилатеральное введение раствора  $CoCl_2$  в ИЛК приводило к ослаблению и исчезновению этих ответов, а контрлатеральное введение  $CoCl_2$  таких эффектов не вызвало. Полученные результаты подтвердили выдвинутую гипотезу и послужат основой для дальнейших исследований.

*Финансовая поддержка: Государственная программа «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Тема 64.1 (0134-2019-0001) «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов».*



**РАЗВИТИЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ В ОРГАНИЗМЕ У КРЫС ПРИ  
ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ МЕТГЕМОГЛОБИНООБРАЗОВАТЕЛЯ – НИТРИТА НАТРИЯ**

Сидорьяк Н. Г.\* , Вельчева Л. Г., Юсупова О. В., Волошен В. В.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Мелитопольский государственный университет», г. Мелитополь*

\*e-mail: Sydoryakn@yandex.ru

В результате применения в деятельности человека азотсодержащих химических соединений: удобрений, лекарств (дапсон, новокаин и др.), продуктов питания животного и растительного происхождения, содержащих нитриты и нитраты, возникает повышенная нитритная нагрузка, которая оказывает отрицательное воздействие на организм. Данная проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Целью работы явилось изучение дыхания, кровообращения, кислотно-основного состояния крови при нитритной метгемоглобинемии.

Эксперимент проводили на 50 крысах массой 160-220 г. Метгемоглобинемии у животных вызывали подкожным введением нитрита натрия в дозе 5 мг на 100 г массы тела животного. Показатели определяли до и после ежедневного введения  $\text{NaNO}_2$  на 15 день, после введения метгемоглобинообразователя. Содержание гемоглобина (Hb) и метгемоглобина (MetHb) определяли по Кушаковскому М. С., 1968. Параметры внешнего дыхания, газообмена и кислородные параметры крови определяли на аппарате Specol-10, с помощью анализаторов типа Corning и «Radeltris».

Введение  $\text{NaNO}_2$  приводило к увеличению MetHb в крови в 2,6 раза по сравнению с контролем, также отмечалось уменьшение концентрации общего Hb на 20%. Данные изменения приводили к падению КЕК на 32% и при этом отмечалось снижение напряжения  $\text{pO}_2$  на 33% и в смешанной венозной ( $\text{PvO}_2$ ) на 4%. Это способствовало понижению насыщения крови кислородом. Данные изменения являлись причиной для развития в организме гемической гипоксии, сопровождающейся артериальной гипоксемией. Кроме этого, при действии  $\text{NaNO}_2$  у крыс происходило уменьшение pH как в артериальной крови, так и в смешанной венозной и сопровождалось развитием метаболического ацидоза. Развитие метгемоглобинемии проходило с увеличением кровотока (Q) в 2 раза и транспорта  $\text{O}_2$  артериальной крови на 15 день исследований.

Наблюдалось резкое снижение отношения вентиляции/кровотока, оно не компенсировалось диффузионной способностью легких, которая практически не изменилась, что обуславливало снижение напряжения кислорода в артериальной крови. Полученные результаты позволяют говорить, что при 15-дневном введении  $\text{NaNO}_2$  развивается гемическая гипоксия, а вторичная тканевая гипоксия не развивается, так как состояние доставки кислорода кровью и его потреблением находилось на уровне  $>3$ . И мы можем предположить, что в условиях эксперимента  $\text{NaNO}_2$  оказывает непосредственное влияние на ткани организма, что может приводить к развитию первичной (гистотоксической) тканевой гипоксии.

**ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ВЕНТИЛЯЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА  
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ТРАХЕАЛЬНЫХ ШУМОВ ФОРСИРОВАННОГО ВЫДОХА**

Ставровская Д. М.\* , Пучкова А. А., Шпаков А. В.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН,  
г. Москва*

\*e-mail: salvatoredaya@mail.ru

Ранее проведенные исследования (Малаева и соавт., 2016) показали возможность оценки вентиляционной функции легких у человека методом акустического анализа продолжительности трахеальных шумов форсированного выдоха (ПТШФВ) в условиях длительного воздействия на организм моделированной невесомости и лунной гравитации. При подготовке к проведению космического эксперимента «Форсированный выдох» с использованием этой методики на борту Российской сегмента Международной космической станции был изготовлен опытный образец бортовой научной аппаратуры и проведено его тестирование в наземном исследовании с воздействием на организм человека условий 21-суточной антиортостатической гипокинезии. Изложение результатов наземного исследования явилось целью настоящей работы.

В исследовании приняли участие 6 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 26 до 34 лет. ПТШФВ изучали во время выполнения стандартного маневра форсированного выдоха. Запись ПТШФВ проводили перед началом антиортостатической гипокинезии в положении сидя и лежа, затем на 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 13-е сутки антиортостатической гипокинезии. Для статистического анализа использовали непараметрический Т-критерий Вилкоксона.

В фоновых измерениях после перевода обследуемых из положения сидя в положение лежа наблюдалась отчетливая тенденция к увеличению (на ~7,1%) ПТШФВ. К 5-м суткам антиортостатической гипокинезии величина ПТШФВ возрастала на ~17,34% по отношению к 1-м суткам, и в последующий период постепенно уменьшалась, достигая практически исходных значений к 13-м суткам антиортостатической гипокинезии.

Полученные нами данные об увеличении ПТШФВ в первые 5 суток исследования отчетливо коррелируют с данными спирометрического исследования, выполненного ранее в аналогичных условиях (Малаева и соавт., 2016), и могут быть обусловлены ростом аэродинамического сопротивления дыхательных путей в результате увеличения наполнения кровью торакальных сосудов и смещения купола диафрагмы в проксимальном направлении в условиях антиортостатической гипокинезии. Изготовленный опытный образец бортовой научной аппаратуры «Форсированный выдох» может использоваться для оценки вентиляционной функции легких в условиях космического полета, проведенные испытания показали информативность данного комплекса и подтвердили необходимость его дальнейших испытаний в условиях реального космического полета.

*Работа выполнена в рамках государственного задания № 63.1 «Изучение механизмов функционирования сенсорных и двигательной систем в условиях измененной гравитационной среды и формирование концепции профилактики гипогравитационных нарушений в сверхдлительных космических полетах».*

## ГИПОВЕНТИЛЯЦИОННЫЕ ТЕХНИКИ ЙОГИ: ГАЗООБМЕН И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ

Фролов А. В.<sup>1\*</sup>, Ермолаева С. А.<sup>1</sup>, Маничев И. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ООО «Белинтелмед», г. Минск, Беларусь

\*e-mail: polyclinic@list.ru

**Введение.** Дыхательные упражнения йоги, развивающие способность регуляции минутного объема дыхания (МОД) и достижения гиповентиляции, гипоксии и гиперкапнии, могут рассматриваться как способ гипоксически-гиперкапнического тренинга, потенциально способного влиять на механизмы церебрального кровообращения и нейропротекции. Однако на данный момент не изучены индивидуальные антропометрические особенности, влияющие на способность развития гиповентиляционного режима дыхания, не разработаны методологические критерии тренинга.

**Методы.** участие приняли 44 человека (32 мужчины и 12 женщин), регулярно практикующие гиповентиляционные дыхательные техники йоги. Каждому участнику определялась жизненная емкость легких (ЖЕЛ). Осуществлялась регистрация свободного дыхания в течение 2 минут, дыхательный режим с ЧД=3 раза в минуту, а также доступный дыхательный гиповентиляционный паттерн (1,5 или 1 раз/минуту – минимальные значения ЧД с максимальным ДО). Определялись следующие параметры внешнего дыхания: частота дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО), парциальное давление CO<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе в конце выдоха (PetCO<sub>2</sub>), процентное содержания O<sub>2</sub> в выдыхаемом воздухе (FeO<sub>2</sub>).

**Результаты.** По сравнению с дыханием в покое режим ЧД = 3 раза/мин приводит к увеличению МОД и снижению PetCO<sub>2</sub>. ЧД = 1,5 раза/мин демонстрирует снижение МОД и рост PetCO<sub>2</sub>. ЧД = 1 раз/мин демонстрирует снижение МОД и рост PetCO<sub>2</sub>. Все перечисленные изменения были статистически значимы. Дыхание с ЧД = 1,5 раза/мин является гиповентиляционным для группы в целом, но внутри группы имеется гетерогенность: у одних участников наблюдается гиповентиляция с соответствующими изменениями газообмена, у других уровень МОД и показатели газообмена остается на нормальном уровне. Гетерогенность группы зависит от ЖЕЛ участника и доступного ему максимального ДО. Нами предложен коэффициент гиповентиляции (Кгипо), представляющий собой отношение МОД/ЖЕЛ, позволяющий судить, на какой именно ЧД при максимальном ДО индивидуум достигает состояния гиповентиляции. Показано, что при равных абсолютных значениях МОД и ЖЕЛ упражнение становится гиповентиляционным, то есть при значениях Кгипо, равных или меньших 1. При Кгипо в интервале 1,5-2 режим вентиляции лежит в рамках нормальных значений, при Кгипо более 2 имеет место гипервентиляция.

**Заключение.** при выполнении дыхательных упражнений йоги наблюдаются вариации МОД как в сторону гипервентиляции, так и в сторону гиповентиляции с соответствующими сдвигами газообмена (гипокапния при гипервентиляции, гипоксия и гиперкапния при гиповентиляции). Значения ЧД, при котором индивидуум достигает гиповентиляционного режима, индивидуален и может быть спрогнозирован с помощью коэффициента гиповентиляции (Кгипо); однако для совершенствования методики расчета могут потребоваться дальнейшие исследования на большей выборке участников.

## СНИЖЕНИЕ ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОТВЕТ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СТИМУЛЯЦИЮ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Черепов А. Б.<sup>1\*</sup>, Алчинова И. Б.<sup>1</sup>, Шпаков А. В.<sup>2</sup>, Карганов М. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН», г. Москва

\*e-mail: antoncherepov2016@gmail.com

В ответ на изменения условий внешней среды организм отвечает приспособительной реакцией, прежде всего, изменениями частоты дыхания и сердечных сокращений. Это обеспечивается вегетативной нервной системой и выражается в модуляции симпатического и парасимпатического влияний. Если изменения условий окружающей среды

длятся достаточно долго, то и организм должен выйти на новый уровень состояния основных систем поддержания гомеостаза. Эта длительная адаптация отражается и на непосредственной реактивности сердечно-сосудистой и дыхательной систем в условиях космических полетов.

Мы использовали антиортостатическую гипокинезию (АНОГ) для моделирования воздействия невесомости при космическом полете на организм человека. Испытуемых помещали на постельный режим с углом наклона  $-6^\circ$  сроком на 21 день. Анализ состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем проводили с помощью спироартериокардиоритмографа (САКР), который позволяет одновременно и непрерывно регистрировать кардиограмму, периферическое артериальное давление (АД) и дыхание. Фоновые измерения проводили до начала АНОГ, второе обследование – на 21 сутки АНОГ. Для стимуляции адаптивных реакций со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем использовали функциональные пробы: дыхание через маску и регулируемое дыхание (6 циклов/мин). Фоном служила запись без использования дыхательной маски. С помощью САКРа регистрировали показатели проводящей системы сердца, вариабельности сердечного ритма, периферического АД и дыхания.

Спектр индивидуальных реакций под воздействием длительной АНОГ очень разнообразен и уловить однонаправленные изменения у большинства испытуемых не всегда удается. Однако, мы обнаружили значимое снижение ряда параметров, связанных с высокочастотными составляющими вариабельности сердечного ритма (HF), АД (HF/d) и дыхательных потоков (HFsp) к концу постельного режима под углом  $-6^\circ$  у большинства испытуемых (10 из 12). Это снижение наблюдалось только в ответ на дыхательные функциональные пробы. Интересен факт, если частота дыхания совпадала с низкочастотной составляющей вариабельности сердечных сокращений (LF) при регулируемом дыхании 6 циклов/мин (0,1 Гц), значимое снижение вариабельности дыхательных потоков, частоты сердечных сокращений и АД наблюдали только в HF/sp/s/d составляющих этих показателей, но не в LF/sp/s/d и VLF/sp/s/d.

Вышеописанные изменения в реакции на дыхательные функциональные пробы, безусловно, отражают снижение парасимпатического влияния после длительной АНОГ.

*Финансовая поддержка: государственное задание «Оценка адаптивных реакций организма на действие физико-химических и экологических факторов среды» (№ FGFU-2022-0010) и «Изучение механизмов функционирования сенсорных и двигательной систем в условиях измененной гравитационной среды и формирование концепции профилактики гипогравитационных нарушений в сверхдлительных космических полетах» (№ 63.1).*

## НОВЫЙ АЛГОРИТМ РЕКОНСТРУКЦИИ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОГО ТОМОГРАФА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ЛЕГКИХ

Чуканов В. С.\*, Пчицкая Е. И.

ФГАОУ ВО Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kauter1989@gmail.com

Компьютерная томография (КТ) – медицинское рентгенологическое исследование, позволяющее получить детальное изображение внутренних органов. Разработка алгоритмов для быстрой и качественной реконструкции изображений КТ является важной задачей для современной медицины. В работе предлагается новый алгоритм реконструкции медицинских изображений на базе современного аппаратных аппаратов КТ с целью выйти на новый уровень качества диагностики различных заболеваний, требующих точного неинвазивного исследования с малой дозой облучения. В числе таких заболеваний – раковые опухоли, остеомиелит, и для выявления характерных патологий, свойственных болезням мозга, таким как болезнь Паркинсона и Альцгеймера.

В работе предложен метод попиксельной реконструкции исследуемого объекта на основе статистического подхода к моделированию процесса поглощения рентгеновских квантов. Реализован математически точный алгоритм реконструкции, превосходящий аналоги с точки зрения скорости сходимости (необходимого числа итераций). Разработанный метод позволяет за 2-5 итераций получить КТ-изображение качества, сравнимого с общепринятыми алгебраическими методами при стандартной дозе облучения, однако доза облучения требуется в 5-10 раз ниже. Разработанный алгоритм также работает на современных графических ускорителях, обеспечивая приемлемое в клинических условиях время реконструкции, составляющее не более нескольких минут. Разработанный метод протестирован для восстановления изображений легких с целью дальнейшего применения методов нейронных сетей для автоматического поиска опухолей. 1 итерация по реконструкции изображения размера  $512 \times 512 \times 128$  пикселей на современных видеоускорителях занимает менее 1 минуты.

В ходе работы получен алгоритм реконструкции медицинских изображений, способный стать основой программного комплекса современного компьютерного томографа. Разработанный метод математически точен, имеет наилучшую сходимость среди аналогичных решений, разработан для использования на графических ускорителях (параллельных вычислительных устройствах) и позволяет существенно снизить дозу облучения при диагностике легких пациента, что снизит риск проведения компьютерной томографии, а также поможет созданию отечественного медицинского оборудования.

**Симпозиум Физиологические механизмы поведенческих функций****НЕЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРАСТ КАК ЭКЗОГЕННЫЙ ФАКТОР, УПРАВЛЯЮЩИЙ  
ЗРИТЕЛЬНЫМ ВНИМАНИЕМ**

Бабенко В. В.\* , Явна Д. В., Алексеева Д. С.

*Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: babenko@sfedu.ru

Ранее было показано (Babenko et al., 2021), что при решении задачи определения эмоциональной экспрессии первые фиксации взгляда направляются на области лица с наибольшим приростом нелокального (суммарного) контраста. Однако, поскольку эти области совпадают с чертами лица (глаза, нос и рот), оставалось не ясным, являются ли зарегистрированные нами начальные фиксации результатом экзогенного или эндогенного управления вниманием. Чтобы проверить гипотезу, согласно которой наибольший прирост нелокального контраста (по сравнению с окружением) является универсальным фактором, привлекающим зрительное внимание, мы использовали в качестве стимулов полутоновые природные текстуры. Задача 36 испытуемых состояла в сравнении последовательно предъявляемых пар сходных стимулов (одинаковые/разные). При этом регистрировались движения глаз и строились карты распределения фиксаций взгляда по каждому изображению. Эти карты сравнивались с картами распределения по изображениям суммарного контраста, полученными в результате компьютерной обработки стимулов в пяти различных диапазонах пространственных частот. Сравнение эмпирических и расчётных карт для каждого из 352 стимулов позволило сопоставить фиксации взгляда с областями, в которых прирост суммарного контраста по сравнению с окружением был наибольшим, наименьшим и промежуточным. Ставилась задача определить, связаны ли фиксации взгляда с областями наибольшего прироста нелокального контраста. Для оценки сходства карт были использованы 4 взаимодополняющие метрики: площадь под кривой рабочей характеристики приемника (AUC), нормализованная салиентность пути осмотра (NSS), дивергенция Кульбака-Лейблера (KL) и коэффициент корреляции Пирсона (P). Сравнения медианных значений метрик (критерий Краскела-Уоллиса) продемонстрировали статистически значимую зависимость расположения фиксаций от величины прироста контраста: AUC ( $H(2) = 346,43$ ,  $p = 5,928 \times 10^{-76}$ ), NSS ( $H(2) = 347,34$ ,  $p = 3,762 \times 10^{-76}$ ), KL ( $H(2) = 609,07$ ,  $p = 5,514 \times 10^{-133}$ ), P ( $H(2) = 355,86$ ,  $p = 5,311 \times 10^{-78}$ ). Полученные результаты указывают на то, что взор с большей вероятностью фиксируется на областях изображения с наибольшим приростом нелокального контраста. Эти области могут выделяться преаттентивно с помощью зрительных фильтров второго порядка (Graham, 2011), которые в данном случае могут играть роль «окон внимания» для считывания информации из областей изображения с наибольшей перцептивной значимостью (Babenko et al., 2022).

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-64-47057.***АНАЛИЗ СТЕПЕНИ СФОРМИРОВАННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ НА  
МОДЕЛИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У САМЦОВ  
КРЫС**Кондратенко Е. И.<sup>1\*</sup>, Ломтева Н. А.<sup>1</sup>, Яковенкова Л. А.<sup>1</sup>, Теплый Д. Л.<sup>1</sup>, Касимова С. К.<sup>1</sup>*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева», г. Астрахань*

\*e-mail: cond70@mail.ru

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это расстройство, которое может развиваться после того, как человек пережил или стал свидетелем тяжёлого травматического события.

Целью исследования была оценка степени сформированности пространственной памяти в водном лабиринте Морриса у крыс с ПТСР и сохранности выработанных когнитивных навыков в условиях острого иммобилизационного стресса.

Опыт проведен на белых беспородных крысах-самцах со средней массой 250 г. После выработки ПТСР животных оставляли в условиях вивария в течение 7 дней. На 8 сутки приступали к формированию групп (ПТСР и контроль) и пространственному обучению у крыс в водном лабиринте Морриса. Крысам наносили яркую несмываемую метку в области холки для захвата в программе трекинга и помещали в бассейн на 70 сек. Животное вынимали из бассейна, обсушивали, помещали в переносную клетку и через 15 мин повторяли процедуру обучения. Обучение каждого животного состояло из 4 попыток находить подводную платформу ежедневно в течение 4 дней. На 5-й день проводили тестирование прочности следа пространственной памяти.

Модель ПТСР у крыс была создана с использованием международно признанного метода однократного длительного стресса (SPS): крыс фиксировали на 2 часа в жестких пластиковых пеналах, после этого заставляли плавать в течение 20 минут в резервуаре из плексигласа высотой 50 см и диаметром 30 см с глубиной воды 40 см. Затем крысам давали отдохнуть в течение 15 минут, после чего приводили в бессознательное состояние с помощью эфира.

Тест Морриса представляет собой круглый плавательный бассейн диаметром 150 см, высотой 154 см, запол-

нялся водой, забеленной гуашевой краской, на высоту 37 см. Условно бассейн был разделен на 4 равных сектора. Невидимая платформа (высотой 34 см и 10 см в диаметре) устанавливалась в центре одного из секторов. На стенах бассейна были развешаны картинки, которые, как и находящееся в комнате оборудование, могли служить пространственными ориентирами.

Животные обеих групп на пятый день показали сформированность пространственного обучения, что проявлялось в быстром нахождении платформы. У контрольных животных среднее время нахождения платформы составило 30,6 сек, тогда как в группе ПТСР – 18,2 сек.

Ценность безопасности для крыс с ПТСР превалирует над всеми стимулами. Острый или недавний стресс формирует негативное эмоциональное состояние, которое не только мешает обучению и ставит под угрозу благополучие, но и ухудшает уже выработанный навык пространственной памяти.

### **ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ И ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ НЕЙРОГЕНЕЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АУТИЗМЕ У КРЫС**

Малиновская Н. А.<sup>1\*</sup>, Захарова В. А.<sup>2</sup>, Панина Ю. А.<sup>1</sup>, Панюков В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск

\*e-mail: malinovskaya-na@mail.ru

Действие повреждающих факторов в пренатальном или раннем постнатальном периоде может очень существенно повлиять на развитие головного мозга, представляющего сопряженные процессы нейрогенеза, синаптогенеза и ангиогенеза, лежащих в основе сложных форм поведения. Развитие признаков аутистического поведения характерно при действии ряда факторов (вальпроевая кислота и пр.) в пренатальном периоде, что может быть применено для оценки вклада механизмов нарушения развития головного мозга в патогенез расстройств аутистического спектра (РАС) (Angelidou et al., 2012).

Цель исследования – оценка особенности поведения в тесте «Открытое поле» и экспрессии даблкортина и нестина в клетках зубчатой извилины гиппокампа крыс при аутизме в сравнении с контролем.

Экспериментальная модель РАС создавалась по стандартной методике (Rodier et al., 1997) путем подкожных инъекций беременным самкам крыс на 12-й день после зачатия 500 мг/кг веса вальпроевой кислоты (экспериментальная группа, n=10), в контрольной группе вводился растворитель (физиологический раствор, n=6) из расчета 1 мл/кг веса. Поведенческое фенотипирование животных проводилось в возрасте P90 с помощью программы для видеотрекинга ANY-maze (Stoelting Co., США). После тестирования животных выводили из эксперимента, извлекали головной мозг, фиксировали его в формалине, готовили парафиновые срезы, которые далее подвергались депарафинизации и иммуногистохимической окраске по стандартному протоколу непрямого метода иммунофлуоресценции (первичные антитела в разведении 1:250, вторичные – 1:1000).

Поведенческой особенностью крыс с экспериментальным аутизмом в тесте «Открытое поле» (условия «стрессогенности новизны») можно считать депрессия-подобное поведение (отмечаются снижение общей длины пройденного пути и в отдельных частях теста, увеличение эпизодов и времени замирания крыс, уменьшение числа пересеченных линий в тесте, снижение числа норковых рефлексов). В иммуногистохимическом исследовании было обнаружено значимое однонаправленное увеличение процента даблкортин- и нестин-экспрессирующих клеток гиппокампа, что согласуется с литературными данными о макроцефалии и избыточном нейрогенезе в развивающемся головном мозге при РАС (Courchesne et al., 2011), хотя при некоторых видах РАС может наблюдаться и дефицит гиппокампального нейрогенеза (Liu et al., 2022).

Таким образом, у крыс с экспериментальным аутизмом обнаружены признаки депрессия-подобного поведения и усиление экспрессии маркеров нейрогенеза в гиппокампе.

### **ПЕРЦЕПТИВНЫЙ ПРАЙМИНГ МОДЕЛИРУЕТ КОМПОНЕНТУ N1 ЗРИТЕЛЬНЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ, СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ**

Никишена И. С.\*, Пономарев В. А., Кропотов Ю. Д.

ФГБУН Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург

\* e-mail: nikishena@mail.ru

Зрительный компонент N1 потенциалов, связанных с событиями (ПСС), представляет собой широко распределенную по поверхности головы негативную волну. На амплитуду и латентность компонента N1 могут влиять различные параметры зрительных стимулов. Однако результаты, представленные в литературе, неоднозначны. Целью нашего исследования было изучение характеристик компонента N1 ПСС в задаче на сравнение зрительных стимулов с отсроченной двигательной реакцией.

У 84 волонтеров была записана 31-канальная ЭЭГ. ПСС регистрировались в зрительном трехстимульном тесте. Стимулами служили изображения объектов материального мира. Задачей участника исследования было сравнивать первый и второй стимулы в каждой пробе, и давать ответ в виде двигательной реакции после разрешающего третьего стимула. Вариантов ответов было два: совпадают или не совпадают первые два стимула в пробе. ПСС

рассчитывали, во-первых, для исходной ЭЭГ, относительно среднего потенциала референтных ушных электродов. Во-вторых, для уточнения локализации компонентов ПСС использовался сигнал ЭЭГ, преобразованной к, так называемой, плотности источников тока. Для двух вариантов сигналов ЭЭГ были вычислены усредненные по группе ПСС. Статистический анализ различий сигналов между условиями проводился с помощью, так называемого, “основанного на кластерах анализа”.

После второго стимула был выделен кластер, включающий отрицательное колебание в интервале 100-150 мс, широко распределенное в проекции височно-теменно-затылочных отделов обоих полушарий. Вычисление ПСС в монтаже плотности источников тока позволило локализовать рассматриваемый компонент в теменно-затылочных областях с максимумом вблизи точки Oz. По величине это колебание развивалось больше при предъявлении совпадающего изображения,  $p < 0.001$ .

По затылочной локализации и времени возникновения это колебание можно соотнести с описанным в литературе компонентом N1. При обучении, повторении сигнала величина N1 уменьшается (Ahmadi at al., 2018), при увеличении внимания к стимулу происходит увеличение амплитуды N1 (Balla at al., 2020). Мы полагаем, что данный компонент вовлечен в когнитивную визуальную обработку. N1 отражает не только обработку текущего стимула и конкретное отличие одного типа стимула от другого, но и процессы интеграции сенсорной информации с выбором ответа

*Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки по теме № 122041300021-4.*

## НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Поляков Ю. И.<sup>1,2,3\*</sup>, Богдан А. А.<sup>4</sup>, Кропотов Ю. Д.<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова  
Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина),  
г. Санкт-Петербург

<sup>5</sup>Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: yu.poliakov@gmail.com

Убедительность диагностического процесса в психиатрии до настоящего времени оставляет желать много лучшего. В процессе диагностики учитывается, как наиболее важное, мнение опытного клинического эксперта или экспертного сообщества. Диагностические позиции часто не являются однозначными, т.к. сегодня нет возможности их объективизации традиционными физиологическими методами (ЭЭГ, вызванные потенциалы), с помощью стандартной визуализации (КТ, МРТ, ПЭТ и др.) и иных приемов. Поэтому проблема поисков объективных критериев психических расстройств остается крайне актуальной.

В настоящем исследовании предпринята попытка физиологического маркирования некоторых психических расстройств на основе новых математических методов обработки сигнала, а именно – методов слепого разделения источников. Исследованы группы здоровых испытуемых, а также пациентов, страдающих шизофренией, депрессивным синдромом и обсессивно-компульсивным синдромом. В качестве объективных параметров использовались мощности скрытых компонент потенциалов, связанных с событиями (ПСС), в тесте Go/NoGo.

Показано, что указанные группы больных имеют как общие, так и уникальные паттерны отличия от группы здоровых испытуемых. При этом чувствительность и специфичность отличия от нормы составляла от 80 до 90 %, что указывает на возможность использования метода выделения групповых компонент ПСС в качестве дополнительного и объективного метода диагностики мозговых нарушений при психических расстройствах.

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, генерируемого в передней цингулярной коре, и является основанием для формирования тревоги – ведущего психопатологического феномена в рамках ОКР.

Для увеличения точности нейрофизиологической диагностики разработан аппаратно-программный комплекс экспресс-диагностики и коррекции когнитивных нарушений (далее АПК). АПК состоит из: 1) диагностического звена в виде психологического тестирования под контролем инструментальных методов диагностики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и функциональной околоинфракрасной спектроскопии (фОИКС); 2) терапевтического звена, реализуемого с использованием метода транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС); 3) системы полуавтоматического наведения ТМС с учетом результатов ЭЭГ\фОИКС-тестирования. Предлагаемая система может выполнять функцию экспресс диагностики, использоваться для проведения регулярных профилактических осмотров, выполнять коррекцию и профилактику развития когнитивных нарушений.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 16-15-10213, грант Минобрнауки РФ № 075-15-2021-291.*

## **СВЕРХМЕДЛЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ ФЛЮКТУАЦИИ: ГЛАЗ, МОЗГ, ПЕРЦЕПЦИЯ**

Пугачев К. С.\*, Сметанин И. Э., Пугачев Р. О., Малахов М. В., Филиппов И. В.

*Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль*

\*e-mail: kspugachev@mail.ru

При изучении когнитивных процессов, сопровождающих зрительное восприятие, используют реверсивные изображения, при этом флюктуации их перцепции носят квазипериодический характер. Сходными с ними по своим частотам (<0,5 Гц) на уровне ЦНС являются сверхмедленные колебания потенциалов (СМКП), медленные изменения ритмов ЭЭГ (мирЭЭГ), медленные осцилляции диаметра зрачка (МОДЗ). Однако остается неизученной взаимосвязь между осцилляциями перцепции и СМКП, мирЭЭГ, МОДЗ.

Цель исследования: выявить закономерности изменений и взаимосвязь динамики МОДЗ, СМКП и мирЭЭГ на уровне зрительных областей коры больших полушарий головного мозга и осцилляций перцепции при предъявлении изоломинантных инвариантных и реверсивных зрительных стимулов у здоровых испытуемых.

В исследование были включены 30 здоровых испытуемых (n=60 записей). Осуществлялась синхронная регистрация СМКП-ЭЭГ (0,001-100 Гц) в отведениях О1 и О2; диаметра зрачков. Предъявление инвариантного, реверсивных зрительных стимулов и синхронизация отчета испытуемого с электрофизиологическими данными и айтрекингом осуществлялась с помощью программного обеспечения PsychoPy3. Анализировались спектральные и корреляционные характеристики осцилляций СМКП, а также соответствующих флюктуаций средней частоты мирЭЭГ, диаметра зрачков и флюктуаций перцепции. Оценка степени достоверности отличий проведена с использованием однофакторного дисперсионного анализа, при этом отличия с  $p < 0,01$  рассматривались как статистически значимые.

(1) Установлено, что у всех испытуемых в различных условиях наблюдений постоянно присутствует спонтанная динамика СМКП, мирЭЭГ, а также спонтанных флюктуаций диаметра зрачков и зрительного восприятия. Спектрограммы всех этих показателей достоверно отличались при предъявлении реверсивных зрительных стимулов по сравнению с инвариантным. (2) Обнаружено, что спектрограммы минутных и многосекундных СМКП имеют среднюю и высокую корреляцию (0,64-0,83) со спектрограммами МОДЗ, а также среднюю корреляционную связь (0,58-0,65) со спектрограммами перестроек перцепции. (3) Спектрограммы секундных СМКП характеризуются высокой и очень высокой корреляцией со спектрограммами секундных флюктуаций МОДЗ (0,86-0,91), а также с перестройками перцепции.

Таким образом, тесная взаимосвязь между динамикой СМКП, мирЭЭГ, МОДЗ и флюктуациями перцепции позволяет выдвинуть гипотезу о важной роли этих компонентов активности ЦНС в когнитивных процессах при формировании образа зрительного восприятия объекта.

## **НИТРЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ МЕДИАЛЬНОЙ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО СТРАХА**

Саульская Н. Б.\*, Сусорова М. А., Трофимова Н. А.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: saulskeyanb@infran.ru

Медиальная префронтальная кора (мПК) является важным центром адаптивной регуляции страха, контролирующим разные его аспекты, включая генерализацию страха (проявления страха, вызываемые безопасными стимулами). Серотонинергическая и нитрергическая нейромодуляторные системы мПК участвуют, по нашим данным, в контроле генерализации страха, однако их локальное взаимодействие при обеспечении данной функции исследовано мало. Цель работы заключалась в изучении влияния эндогенных нитрергических сигналов мПК, во-первых, на выброс серотонина в этой области коры, вызываемый выработкой условной реакции страха (УРС – модель страха), во-вторых, на динамику генерализации УРС. Исследования проведены на крыс-самцах линии Спрег-Доули из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем». Методами прижизненного внутримозгового микродиализа и высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией было показано, что введения в мПК селективного ингибитора нейронной NO синтазы *N*-омега-пропил-*L*-аргинина (NPLA, 2мМ), а также ингибитора NO синтазы *N*-омега-нитро-*L*-аргинина (NA, 0,5мМ), понижают фоновый уровень внеклеточного серотонина в мПК и уменьшают функциональный выброс серотонина в этой области, наблюдаемый во время выработки УРС (сочетание условного сигнала (CS+) с неизбежным электрокожным раздражением). Введения в мПК во время выработки УРС NA и NPLA удлиняли на этапе тестирования УРС периоды замиранья крыс на безопасный дифференцировочный сигнал (CS-), не ассоциируемый с болевым раздражением, в ходе первого тестирования, проводимого в день выработки УРС, но уменьшали этот показатель во время повторного тестирования, проводимого через сутки после выработки УРС, не изменяя замиранье тех же животных на потенциально опасный CS+. Результаты свидетельствуют, что в мПК эндогенные нитрергические сигналы оказывают активационные влияния на выброс серотонина, вызываемый формированием УРС.

Сопоставление поведенческих эффектов NA и NPLA с эффектами воздействий на серотониновую систему мПК, полученными нами ранее, показывает, что блокада эндогенных нитрегергических сигналов мПК во время выработки УРС, усиливающая первоначальную генерализацию УРС, способствуют угасанию генерализованного страха возможно за счет торможения выброса серотонина в мПК.

*Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0004.*

### **ДЕФИЦИТ БЕЛКА ДИСТРОФИНА И НЕЙРОТРОФИНА ФРГМ–ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РАЗВИТИИ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА**

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

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

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

<sup>5</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: sokolova.m08@mail.ru

**Введение.** Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) является наследственным рецессивным, сцепленным с X-хромосомой нервно-мышечным заболеванием, проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, кардиомиопатией и когнитивными расстройствами.

**Цель исследования.** Оценить роль нейротрофина–фактора роста головного мозга и место расположения мутации в гене белка дистрофина в развитии когнитивных расстройств у детей и подростков с диагнозом мышечной дистрофии Дюшенна.

**Материалы и методы.** Было обследовано 24 больных МДД, мужского пола в возрасте с 5 до 22 лет. Контрольную группу составляли 30 здоровых человек. Проводилось нейропсихологическое, молекулярно-генетическое, лабораторное исследование. Определение уровня нейротрофического фактора роста головного мозга (ФРГМ) проводили иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови. Пороговые величины определения ФРГМ–20 пг/мл. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0.

**Результаты.** По данным молекулярно-генетического анализа было выявлено, что 8 больных МДД имеют мутацию в проксимальном отделе гена МДД X-хромосомы (с 1 по 40 экзон), 16 больных в дистальном отделе гена МДД X-хромосомы (с 41 по 79 экзон). По принципу расположения мутации в проксимальном и дистальном отделе гена МДД X-хромосомы больные МДД были разделены на две группы соответственно I группа (n=8) и II группа (n=16). Нейропсихологическое исследование выявило в 33 % случаев выраженные когнитивные расстройства, в 19 % – умеренные нарушения когнитивной сферы. У больных II группы когнитивные нарушения имели более выраженный характер. Концентрация ФРГМ имеет статистические значимые различия в группах пациентов с наличием и отсутствием когнитивных расстройств (p<0,001). В группе пациентов с наличием когнитивных расстройств наблюдается сниженная концентрация ФРГМ–23670 [21700; 30720] пг/мл против 32700 [31660; 33750] пг/мл у пациентов без когнитивных расстройств.

**Выводы.** В патогенезе развития когнитивных расстройств у детей и подростков с МДД могут участвовать такие факторы, как особенности нейротрофической регуляции, проявляющиеся снижением концентрации нейротрофина ФРГМ в сыворотке крови больных и расположение мутации в гене белка дистрофина X-хромосомы в дистальном отделе.

### **УРОВЕНЬ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ РИСКОВАННОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Шатыр Ю. А.\*

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: yuliashatyr@gmail.com

Традиционные исследования факторов рискованного поведения, как правило, ограничиваются детализацией психологического статуса человека. Психофизиологическая обусловленность склонности к риску остается недостаточно изученной. Поиск психофизиологических показателей рискованного поведения, отличающихся простотой и экспрессностью оценки, является актуальной задачей современной науки.

В ранее выполненных собственных исследованиях обоснована интегративность уровня общей неспецифической реактивности организма (УОНРО), определяемая посредством приборной оценки порога болевой чувствительности. Доказана целесообразность использования УОНРО в качестве критерия индивидуализации психофизиологического статуса человека (Мулик и соавт., 2009). При изучении психологической предрасположенности



к поведенческому риску инфицирования ВИЧ, в качестве основных факторов рискованного поведения были определены авантюризм и социальная деструктивность (Мулик и соавт., 2018).

Целью предпринятого исследования являлась оценка связи УОНРО с выраженностью показателей авантюризма и социальной деструктивности. В исследовании участвовало 30 мужчин и 30 женщин 18-23 летнего возраста, студентов Волгоградского государственного университета. Определено, что максимальная выраженность среднеарифметических величин авантюризма характерна для мужчин и женщин с высоким УОНРО (соответственно 11,2 ед. и 7,0 ед.), что статистически значительно превышает значения авантюризма в группах мужчин (7,1 ед.) и женщин (5,0 ед.) с низким УОНРО. Мужчины и женщины, характеризующиеся средним УОНРО, отличаются промежуточными значениями авантюризма (10,2 ед. и 5,3 ед. соответственно). Аналогичным образом проявляется выраженность социальной деструктивности по группам УОНРО. В группах мужчин и женщин с высоким УОНРО наблюдаются максимальные значения деструктивности (соответственно 2,8 ед. и 1,4 ед.), что статистически значительно превышает значения социальной деструктивности у мужчин и женщин с низким УОНРО (соответственно 1,4 ед. и 1,0 ед.). В группах мужчин и женщин со средним УОНРО зафиксированы промежуточные значения социальной деструктивности (2,6 ед. и 1,4 ед. соответственно).

В результате выполненного исследования обоснована возможность использования УОНРО в качестве показателя психофизиологической обусловленности рискованного поведения.

*Финансовая поддержка: грант ФЦП «Научно и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК № П1262); гранты Российского фонда фундаментальных исследований № 14-06-96504, 15-06-08034, 17-16-34019, 20-013-00145; Программа стратегического лидерства «Приоритет – 2030».*

### **НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ КОСМИЧЕСКОЙ РАДИАЦИИ И ГИПОГРАВИТАЦИИ В МОДЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРЫСАХ И ПРИМАТАХ**

Штемберг А. С.\*, Перевезенцев А. А., Беляева А. Г., Лебедева-Георгиевская К. Б.

*ГНЦ РФ – Институт Медико-Биологических Проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: andrei\_shtemberg@mail.ru

Риск функциональных нарушений в центральной нервной системе (ЦНС), вызванных космической радиацией, является одним из основных факторов, лимитирующих возможность осуществления межпланетных миссий, связанных с выходом космического корабля за пределы магнитосферы Земли. Одной из важнейших и, в то же время, наименее исследованных проблем является проблема нейробиологических эффектов комбинированного воздействия космической радиации и наиболее существенного из нерадиационных факторов космического полета – микрогравитации.

Авторами разработана уникальная модель исследования нейробиологических эффектов синхронного комбинированного воздействия длительного гамма-излучения, моделируемой микрогравитации (антиортостатического вывешивания на крысах и антиортостатической гипокинезии на обезьянах) с последующим облучением головы животных ионами углерода <sup>12</sup>C. С помощью этой модели был проведен ряд экспериментов с различной длительностью воздействия, в которых были изучены нейробиологические эффекты на всех уровнях организации ЦНС – от молекулярного до интегративного (поведение животных).

Установлено изменение экспрессии мРНК в ряде дофаминовых и серотониновых рецепторов ключевых структур мозга, впервые показана высокая радиочувствительность префронтальной коры, нарушение долговременной памяти при длительном комбинированном воздействии. Основные изменения затрагивают дофаминергическую и серотонинергическую системы мозга. В поведении нарушения затрагивают в большей степени эмоционально-мотивационную сферу, нежели когнитивные функции. Взаимодействие радиационных и гравитационных факторов носит сложный характер, включающий аддитивные, синергические и антагонистические эффекты.

Фактором, оказывающим существенное модифицирующее влияние на устойчивость когнитивных функций к исследуемым воздействиям, являются типологические характеристики высшей нервной деятельности экспериментальных животных. Особенно ярко это проявляется в экспериментах с приматами, где этот фактор становится определяющим условием устойчивости когнитивных функций в экспериментальной модели базовых элементов операторской деятельности.

*Финансовая поддержка: работа выполнена в рамках темы РАН 65.2.*

**МЕЖПОЛУШАРНАЯ АСИММЕТРИЯ АМПЛИТУДНО-АМПЛИТУДНЫХ СВЯЗЕЙ  
РИТМОВ ЭЭГ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ПРОБУЖДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ВЫПОЛНЕНИЯ  
ПСИХОМОТОРНОГО ТЕСТА**

Яковенко И. А., Петренко Н. Е., Черемушкин Е. А., Ткаченко О. Н.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: irinayakovenko@mail.ru

Проблема межполушарной асимметрии остается актуальной в настоящее время. В основном проблему латерализации полушарий рассматривали в приложении к высшим психическим функциям в бодрствующем состоянии. Тем не менее, в настоящее время проводятся исследования межполушарной асимметрии во сне по различным показателям, как на животных, так и на людях (Bódizs et al., 2017; Mascetti, 2016; Peng et al., 2020).

Наша работа посвящена исследованию межполушарной асимметрии биоэлектрической активности мозга человека при когнитивном и поведенческом пробуждении в процессе выполнения психомоторного теста. Когнитивное пробуждение – это такое состояние, когда человек не может двигаться, но способен воспринимать внешние раздражители, а последующее за ним поведенческое пробуждение, когда он речью или движениями реагирует на стимуляцию. Исследование перехода от сна к бодрствованию, сопровождаемого восстановлением деятельности, дает возможность изучения процессов активации последовательных уровней сознания при пробуждении.

Задача – исследование амплитудно-амплитудного взаимодействия (cross-frequency coupling) ритмов ЭЭГ в левом и правом полушариях мозга во время когнитивного и поведенческого пробуждения при выполнении психомоторного теста.

В эксперименте участвовали 23 человека. Экспериментальной моделью служил непрерывно-дискретный психомоторный тест, разработанный В. Б. Дороховым (Dorokhov et al., 2018). Испытуемые должны были считать “про себя” от 1 до 10, одновременно нажимая на кнопку при каждом отсчете, зафиксированную на указательном пальце правой руки, затем считать “про себя” от 1 до 10, но уже без нажатий. Регистрировали многоканальную ЭЭГ (17 электродов) с поверхности головы. Оценка характеристик ЭЭГ осуществлялась с использованием непрерывного вейвлет-преобразования на основе “материнского” комплексного Morlet-вейвлета. Мерой взаимодействия ритмов ЭЭГ служил коэффициент корреляции Кендалла (КК). Характеристики ЭЭГ считались для левого и правого полушарий.

Было установлено, что при когнитивном пробуждении полушария в основном работают синхронно по показателю связей ритмов ЭЭГ. В обоих полушариях мозга выявлены связи дельта-тета, тета-альфа, альфа-бета, альфа-гамма и бета-гамма. При этом была выявлена межполушарная асимметрия взаимодействия ритмов ЭЭГ. Она формируется за счет связей тета-ритма с альфа2-, бета-ритмами и альфа2 с гамма в левом полушарии и дельта-тета в правом.

При поведенческом пробуждении (счете в уме) также отмечено большое число связей ритмов ЭЭГ, наблюдаемых одновременно в обоих полушариях. В правом полушарии отмечаются связи дельта-альфа и тета-бета, чего не наблюдалось в левом полушарии.

С нашей точки зрения взаимодействие ритмов интересно по той причине, что ритмы имеют привязку к отдельным структурно-функциональным объединениям мозга, и эти связи в определенной мере могут отражать совместную их работу. Это согласуется с мнением авторов, которые считают, что, исследуя связи ритмов, можно предполагать определенное взаимодействие корково-подкорковых систем (Knyazev et al., 2019; Knyazev, 2007; Morillas-Romero et al., 2015).

---

**Симпозиум Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций**

**ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ГЕНА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ НА ПЛАСТИЧНОСТЬ  
МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ**

Базовкина Д. В. \*, Устинова У. С., Адонина С. Н., Комлева П. Д., Арефьева А. Б.,  
Москалюк В. С., Куликова Е. А.

*ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: daryabazovkina@gmail.com

Нарушения функционирования серотониновой (5-НТ) нейромедиаторной системы и нейротрофического обеспечения мозга, обусловленные длительной социальной изоляцией, могут вызывать расстройства поведения. С другой стороны, провоспалительный цитокин фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF) способен модулировать синтез серотонина и экспрессию нейротрофинов в мозге, а нокаут гена *Tnf* влияет на поведение и когнитивные функций у грызунов.

Целью работы было изучить влияние нокаута гена *Tnf* на поведение, 5-НТ систему, экспрессию нейротрофического фактора BDNF в мозге мышей при социальной изоляции. Эксперименты проводили на самцах линии с нокаутом гена *Tnf* (TNF KO) и родительской линии C57BL/6 (дикий тип). Мыши каждой линии были разделены на группы «контроль» (содержание в группах) и «опыт» (содержание в отдельных клетках в течение шести недель). Поведение

оценивали в стандартной батарее тестов. Экспрессию генов оценивали методом ОТ-ПЦР реального времени. Содержание белков определяли Вестерн-блот анализом. Уровни серотонина и его метаболита 5-ГИУК измеряли с помощью ВЭЖХ. Результаты обрабатывали двухфакторным дисперсионным анализом с последующим множественным сравнением по Фишеру.

Двигательная активность животных не различалась между группами. У мышей линии TNF KO социальная изоляция привела к повышению тревожности в тесте «открытое поле» ( $p < 0.05$ ). Мыши дикого типа, подвергавшиеся изоляции, демонстрировали снижение предпочтения социального объекта в трёхкамерном тесте ( $p < 0.01$ ). Изоляция не оказала влияния на депрессивноподобное замирание в тесте «принудительное плавание» и когнитивные функции в тесте «новый объект» у животных обеих линий. Социальная изоляция привела к падению экспрессии гена триптофангидроксилазы 2 (фермента синтеза 5-НТ) в среднем мозге у мышей дикого типа ( $p < 0.05$ ) и к повышению экспрессии гена рецептора 5-НТ1А в этой структуре у животных с нокаутом ( $p < 0.05$ ). Только нокаутные мыши демонстрировали снижение содержания 5-НТ в гиппокампе вследствие действия изоляции ( $p < 0.05$ ), уровни нейромедиатора и его метаболита 5-ГИУК во фронтальной коре и среднем мозге не различались между группами мышей обеих линий. Только у мышей линии TNF KO, подвергавшихся изоляции, было обнаружено увеличение содержания белка proBDNF (предшественника BDNF) в гиппокампе и фронтальной коре ( $p < 0.05$ ).

Полученные результаты демонстрируют, что нокаут гена *Tnf* изменяет эффекты длительной социальной изоляции на поведение, 5-НТ систему и экспрессию фактора BDNF в мозге мышей.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00051.*

### НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НАРУШЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГИПЕРДОФАМИНЕРГИЕЙ, У КРЫС, НОКАУТНЫХ ПО ГЕНУ ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЁРА

Вольнова А. Б.<sup>1,2</sup>, Курзина Н. П.<sup>2</sup>, Бельская А. Д.<sup>2</sup>, Громова А. А.<sup>1,2</sup>, Пелевин А. Л.<sup>1</sup>,  
Птуха М. А.<sup>2</sup>, Фесенко З. С.<sup>1,2</sup>, Гайнетдинов Р. Р.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Лаборатория нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Клиника высоких медицинских технологий им. Пирогова СПбГУ, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: a.avolnova@spbu.ru

Дофамин – нейромедиатор, участвующий в координации различных форм поведения. Транспортёр обратного захвата дофамина (DAT) играет ключевую роль в регуляции уровня дофамина, а его дисфункция – одна из возможных причин развития ряда нейропсихиатрических расстройств, в том числе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Крысы, нокаутные по гену, кодирующему белок DAT (DAT-KO), одна из моделей данного заболевания. Для DAT-KO крыс характерна гипердофаминергия, двигательная гиперактивность, нарушения когнитивного поведения с проявлениями стереотипии. В данной работе исследовали механизмы компенсаторного влияния норадренергической модуляции на нарушения, вызванные гипердофаминергией у DAT-KO крыс. Использовали препараты, модулирующие норадренергическую передачу: агонист  $\alpha 2A$ -адренорецепторов гуанфацин, антагонист  $\alpha 2A$ -адренорецепторов йохимбин и блокатор транспортёра обратного захвата норадреналина атомоксетин. Исследовали реализацию DAT-KO крысами врожденных и приобретенных форм поведения, а также частотно-временные характеристики и когерентность нейрональной активности в различных областях мозга контрольных и нокаутных животных. Гуанфацин улучшал обучение DAT-KO крыс в лабиринте Хебба-Вильямса, тогда как йохимбин достоверно снижал уровень обучения и приводил к усилению гиперактивности. Атомоксетин улучшал показатель произвольного внимания, приближая величину предимпульсного торможения к значениям, характерным для контрольных крыс. Под влиянием гуанфацина у DAT-KO крыс снижалась когерентность нейрональной активности между префронтальной корой и стриатумом во всех диапазонах, что может свидетельствовать о нормализации взаимодействия между этими областями под воздействием норадренергической модуляции. Полученные данные свидетельствуют о норадренергической регуляции нарушений дофаминергической системы на примере крыс с гипердофаминергией, являющихся моделью СДВГ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-20069.*

### МИКРОРНК В МЕХАНИЗМАХ ПЛАСТИЧНОСТИ ЦНС

Гринкевич Л. Н.<sup>1\*</sup>, Васильев Г. В.<sup>2</sup>, Лисачев П. Д.<sup>3</sup>, Бондарь Н. П.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

<sup>3</sup>Институт вычислительных технологий СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: larisa\_gr\_spb@mail.ru

МикроРНК привлекают повышенное внимание исследователей в связи с их важным значением для развития нервной системы, формирования синаптической пластичности и долговременной памяти, а также высоким потен-

циалом для терапии и диагностики заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями. Учитывая сложность устройства ЦНС, функции микроРНК изучены еще очень фрагментарно. Важную роль в исследовании эпигенетических процессов в механизмах пластичности играют животные с относительно простым устройством ЦНС, в частности моллюски. Мы используем выработку условного рефлекса пищевой аверзии у моллюска *Helix*. Для изучения роли микроРНК в изучаемом рефлексе нами было осуществлено секвенирование микроРНК из ЦНС *Helix*. Было показано, что при обучении дифференциально экспрессируется несколько десятков различных консервативных микроРНК участвующих в формировании ДП у позвоночных и человека (Vasiliev et al., 2023). Кроме того, мы осуществили сравнительный анализ экспрессии микроРНК у хорошо обучающихся и плохо обучающихся животных с дисфункцией серотонинергической системы подвергнутых процедуре обучения. Эти исследования позволили подтвердить важную роль в формировании ДП нескольких семейств микроРНК, в том числе семейства MIR-10 наиболее представленного в ЦНС *Helix*, а также показать важную роль серотонинергической системы в регуляции экспрессии микроРНК. Изменение метаболизма ряда микроРНК у животных с дисфункцией серотонинергической системы наряду с эпигенетическими изменениями в структуре хроматина и модификацией транскрипционных факторов, через нарушение экспрессии нижележащих генов могут лежать в основе нарушения долговременной памяти, связанной с оборонительным поведением у *Helix*. Наши данные подтверждают идею о том, что молекулярный механизм, участвующий в формировании долговременной памяти, включая эпигенетическую маркировку, является консервативным явлением в ходе эволюции. Разработка различных моделей обучения на разных видах животных, применение новейших технологий редактирования генома и эпигенома позволяет надеяться на прогресс в этой сложнейшей области исследований. Последние достижения в этой области будут обсуждены в докладе.

*Работа поддержана Государственной программой ГП-47 «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030 гг.), тема 0134-2019-0004.*

### **НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР ГОЛОВНОГО МОЗГА (BDNF) В МЕХАНИЗМАХ АУТИСТИЧЕСКИ-ПОДОБНОГО ПОВЕДЕНИЯ У МЫШЕЙ VTBR**

Ильчибаева Т. В. \*, Цыбко А. С., Липницкая М. А., Еремин Д. В., Науменко В. С., Попова Н. К.

*ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: rbicchok@mail.ru

Механизмы, лежащие в основе расстройств аутистического спектра (РАС), до сих пор плохо изучены, однако нарушения нейропластичности, несомненно, играют важную роль в развитии заболевания. Нейротрансмиттеры и нейротрофический фактор мозга (BDNF) имеют значительную роль в нейрональной пластичности и регуляции поведения. Такой важный нейротрансмиттер, как дофамин (ДА), участвует в развитии нарушений памяти, мотивации и поведенческой ригидности при РАС. Кроме того, большое количество исследований на людях и животных указывают на участие BDNF в патогенезе РАС. Тем не менее, взаимодействие между BDNF и ДА-системой не изучались в контексте аутистически-подобного фенотипа.

В данной работе мы сравнили влияние острого внутрижелудочкового введения рекомбинантного белка BDNF и сверхэкспрессии BDNF, опосредованной аденоассоциированным вирусным конструктором, на аутистически-подобное поведение и экспрессию ключевых генов, связанных с ДА и BDNF, у мышей линии VTBR (широко признанная модель аутизма). Для анализа аутистически-подобного поведения использовали ряд поведенческих тестов, таких как тест «открытое поле», тест «закапывание шариков», трехкамерный социальный тест, приподнятый крестообразный лабиринт и тест «распознавание нового объекта». Экспрессию оценивали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени и Вестерн блот анализа.

Введение BDNF не повлияло на поведение животных ни в одном из проведенных поведенческих тестов, но снизило уровень мРНК гена *Comt* во фронтальной коре и гиппокампе, однако понижение уровня белка COMT в гиппокампе и увеличение в стриатуме были незначительными. Введение BDNF также снизило количество белка TgkB рецептора во фронтальной коре и среднем мозге и соотношение BDNF/proBDNF в стриатуме. Напротив, сверхэкспрессия BDNF в гиппокампе значительно уменьшала стереотипное поведение в тесте «закапывание шариков» и тревогу в «приподнятом крестообразном лабиринте»; эти изменения сопровождалась только повышением уровня мРНК гена, кодирующего D1 рецептор в гиппокампе.

Полученные результаты указывают на важную роль BDNF в механизмах, лежащих в основе тревожности и стереотипного поведения при РАС, и указывают на наличие перекрестного взаимодействия между BDNF и ДА-системой головного мозга в аутистически-подобном фенотипе мышей линии VTBR.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00028.*

**ОТБОР ПО ПОВЕДЕНИЮ И ПИЩЕВАРЕНИЕ: АМЕРИКАНСКАЯ НОРКА (*NEOVISON VISON*) КАК МОДЕЛЬ**

Калинина С. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Илюха В. А.<sup>1,2</sup>, Балан О. В.<sup>1,2</sup>, Трапезов О. В.<sup>3,4</sup>, Хижкин Е. А.<sup>1,2</sup>,  
Морозов А. В.<sup>1</sup>, Некрасова М. А.<sup>3,5</sup>, Степанова М. А.<sup>3,5</sup>, Панова Э. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск

<sup>2</sup>Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск

<sup>3</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

<sup>4</sup>Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

<sup>5</sup>Новосибирский государственный аграрный университет, г. Новосибирск

\*e-mail: cvetnick@yandex.ru

Селекция животных на ручное или агрессивное поведение по отношению к человеку неизбежно приводит к изменениям нервной и гуморальной систем регуляции физиологических функций. Однако на сегодняшний день эти перестройки изучены не до конца. Процесс пищеварения крайне важен для роста, развития и размножения животных и заслуживает особого внимания при исследовании действия искусственного отбора. Цель работы – анализ активности пищеварительных ферментов в поджелудочной железе и тонком отделе кишечника, а также уровней тестостерона и кортизола в плазме крови у американских норок двух типов поведения – агрессивного и ручного.

Объекты исследования – самцы американской норки *Neovison vison* (n=40) клеточного разведения (звероферма ИЦиГ СО РАН), взятые из 22-23-го поколения селекции по оборонительной реакции на человека. Звери были протестированы согласно методике *hand catch test* и разделены на 2 равные группы: агрессивные и ручные. Концентрацию гормонов в сыворотке крови норок определяли методом иммуноферментного анализа, активность  $\alpha$ -амилазы, липазы и общую протеолитическую активность определяли в поджелудочной железе, 12-перстной кишке и тощей кишке спектрофотометрически. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statgraphics Plus, для сравнения показателей между группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, для анализа зависимостей количественных признаков от количественных переменных применяли регрессионный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена, *r*). Пороговое значение уровня значимости принято равным 0.05.

Несмотря на одинаковый рацион, агрессивные животные по сравнению с ручными характеризовались более высокой активностью протеаз и липазы, тогда как у ручных норок преобладал амилолитический профиль активности пищеварительных ферментов. Как уровень кортизола, так и уровень тестостерона в плазме крови не различались между агрессивными и ручными норками, но у последних концентрации гормонов отрицательно коррелировали между собой. Концентрация кортизола коррелировала с активностью липазы в 12-перстной кишке у агрессивных норок и в тощей кишке у ручных. Уровень тестостерона отрицательно коррелировал с активностью амилазы в тощей кишке у агрессивных норок. Различия в профиле активности пищеварительных ферментов могут быть связаны с мутациями генов ферментов, а также с опосредованным действием гормонов, задействованных в стресс-реактивности.

*Финансовая поддержка: средства федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (FMEN-2022-0003).*

**ТРАНСЛЯЦИОННАЯ НЕЙРОБИОЛОГИЯ ЗЕБРАДАНИО (*ZEBRAFISH*): МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ, НЕЙРОМЕДИАТОРЫ, ЦИТОКИНЫ И МОЗГОВЫЕ ГЕНЫ**

Калуев А. В.<sup>1-5,\*</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий  
им. акад. А. М. Гранова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск

<sup>5</sup>Научно-технологический университет «Сириус», пгт. Сириус

\*e-mail: avkalueff@gmail.com

Зебраданио (*zebrafish*, *Danio rerio*) сегодня являются вторым (после мышей) организмом в биомедицине. Эти рыбы активно используются в трансляционной нейробиологии благодаря простоте их использования, низкой стоимости, эволюционно-консервативной физиологии, генетической трактоваемости, 70-% гомологии генома с человеческим, быстрому развитию, и возможности высокопроизводительного скрининга препаратов и мутаций. Зебраданио также используются для изучения острого и хронического стресса, тревоги, депрессивных состояний, психозов, токсидромов, эпилепсии и аддикции. В работе обобщены недавние собственные данные о поведенческих, геномных и эпигеномных ответах зебраданио. Так, в модели хронического стресса у взрослых зебраданио (на фоне усиления метаболизма серотонина и дофамина) активируется экспрессия мозговых генов нейровоспаления, апоптоза, цитоскелета и эпигенеза. При этом снижение стресса фармакологическим путем нормализует данные геномные ответы. Зебраданио также демонстрируют активацию экспрессии мозговых генов нейровоспаления и нейроапоптоза в мо-

дели коморбидности индуцированного диабета 2 типа и аффективного синдрома. Анализ специфических геномных биомаркеров микроглии на фоне хронического введения нейротропного препарата ареколина показал усиление экспрессии генов M2-микроглии, свидетельствуя о перераспределении ее M1/M2 фенотипа в сторону усиления нейропротекции. Полученные данные указывают на важную роль нейроиммунных процессов у зебраданио при действии про- и антистрессорных факторов, расширяя наше понимание их молекулярных механизмов от непосредственно нейромедиаторной модуляции до более сложных процессов, вовлекающих микроглию и мозговые цитокины. В целом, зебраданио становится важным модельным организмом в трансляционной нейробиологии, позволяя выявлять новые эволюционно значимые биомаркеры и механизмы мозга в норме и патологии, а также потенциальные мишени для их коррекции. При этом специфические особенности биологии зебраданио позволяют решать принципиально новые экспериментальные задачи в нейробиологии, комплементарно дополняя более традиционные модели на грызунах.

*Финансовая поддержка: работа поддержана средствами Научно-технологического университета “Сириус” (субсидия Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение 075-10-2021-093). Работа А. В. Калугина финансово поддержана СПбГУ (проект 93020614), НМИЦ им. Алмазова и РНЦ РХТ.*

### ОБУЧЕНИЕ И ЗАБЫВАНИЕ: РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО КАСКАДА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ АКТИНА

Никитина Е. А.<sup>1,2,\*</sup>, Заломаева Е. С.<sup>1,2</sup>, Егозова Е. С.<sup>2</sup>, Медведева А. В.<sup>1</sup>, Журавлев А. В.<sup>1</sup>, Савватеева-Попова Е. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: 21074@mail.ru

Основу интеллектуальных проблем при неврологических повреждениях мозга составляет активное забывание, регулируемое зависимым от малых ГТФаз Rac и Rho сигнальным каскадом ремоделирования актина, ключевым ферментом которого является LIM-киназа 1 (LIMK1). Для экспресс-скрининга и тестирования агентов целенаправленного терапевтического воздействия, изменяющих белок-белковые взаимодействия ГТФаз и компонентов сигнальных каскадов, необходимо создание и валидация простых животных моделей. Такую возможность предоставляет дрозофила, мутантные и трансгенные линии которой позволяют выявить узловые моменты пересечений биохимических и нервных сетей, сопровождающие активное забывание. Поскольку интенсивность процессов забывания определяется динамикой (скоростью) изменения индекса обучения на протяжении тестируемого периода времени, нами был проведен анализ динамики краткосрочной (КСП) и среднесрочной (ССП) памяти в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ) у самцов линий дрозофилы, полиморфных по гену *limk1*, а также линий с нейроспецифической экспрессией гена *limk1* через 15, 30, 60 мин и 24 часа после 30-минутной тренировки. Среди линий с полиморфизмом по локусу *agnostic* у Canton-S не выявлено нарушений обучения, КСП и СП, тогда как Oregon-R и *agn<sup>ts3</sup>* характеризуются выраженными дефектами, как обучения, так и памяти. Драматическое угасание памяти (активное забывание) выявлено для Oregon-R и *agn<sup>ts3</sup>*, при этом их изначальный индекс обучения многократно ниже, чем у Canton-S. Нейроспецифическая активация *limk1* в различных типах нейронов в большинстве случаев ведет к снижению памяти и ускоряет забывание. Поведенческие эффекты, вызванные подавлением *limk1*, различны, зависят от типа нервных клеток и от исходной способности гибридов Gal4 > UAS к обучению и сохранению памяти. Так, нокадаун *limk1* в холинергических нейронах ускоряет забывание. Результатом подавления экспрессии *limk1* в дофаминергических и серотонинергических нейронах было существенное нарушение способности мух к обучению. Напротив, подавление экспрессии *limk1* в нейронах *fruitless* частично восстанавливает память, что указывает на возможную роль LIMK1 в процессах активного забывания. По-видимому, для сохранения и воспроизведения памяти необходим баланс активности различных структур мозга. Дисрегуляция сигнального каскада ремоделирования актина так или иначе нарушает их согласованное функционирование, что имеет своим следствием когнитивные дисфункции.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0004.*

### ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПОВЕДЕНЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ НА КРЫСАХ

Семенов Д. Г.\*, Беляков А. В., Баранова К. А.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: dsem50@rambler.ru

Современные тенденции персонализации медицины требуют соответствующего подхода к доклиническим исследованиям на трансляционных моделях. Между тем, в поведенческих экспериментах на крысах характеристики экспериментальных групп обычно формируются после выбраковки «выпадающих» данных и усредняющей обра-

ботки оставшегося массива. Разумеется, некоторые «не типичные» компоненты индивидуального поведения могут быть связаны с особенностями протокола тестирования (степень габитуации, интенсивность пищевой или аверсивной стимуляции, социальные факторы группового содержания и др.) и нивелированы путем его совершенствования. Но более существенной причиной вариабельности представляется устойчивое проявление поведенческого фенотипа, зависящего от активности определенного ансамбля генов, что формирует индивидуальные когнитивные способности, темперамент, импульсивность. Внимательное отношение к этому фактору не позволяет упустить из виду ценные данные о влиянии индивидуального фенотипа на эффективность исследуемого воздействия. Удобным объектом для индивидуализации поведенческих протоколов выступают аутбредные крысы Wistar с их широкой вариабельностью когнитивных потенций. А адекватный экспериментальный подход состоит в применении батареи дополнительных поведенческих тестов. Задачей настоящего исследования на 24 самцах Wistar (270-300 г) было выявить индивидуальные психофизиологические качества особей, определяющие вариабельность групповых данных, которые характеризуют обучаемость, пространственную рабочую и референсную память в лабиринте Барнса. Для этого применены дополнительные тесты с различными протоколами (Открытое поле, Темно-светлая камера с двумя вариантами освещения, 8-лучевой радиальный лабиринт с питьевой или пищевой депривацией). Выделено несколько особей, у которых параметры тревожности, двигательной и исследовательской активности коррелировали со скоростью обучения/переучивания, уровнем рабочей памяти и выбором тактики поиска цели в Лабиринте Барнса в норме и вследствие воздействия умеренной нормобарической гипоксии. Результаты позволяют рекомендовать примененный комплекс тестов для индивидуализированного подхода к оценке когнитивных потенций контрольной группы и соответствующего понимания различной реактивности экспериментальной группы животных, что в свою очередь, способствует более эффективному персонализированному подбору применяемых фармакологических или немедикаментозных воздействий в дальнейшей клинической практике.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма ГП-47 (2019-2030), тема 0134-2019-0004.*

#### **ПОСТСТРЕССОРНОЕ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И СОСТАВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У КРЫС ЛИНИЙ С РАЗЛИЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Шалагинова И. Г.<sup>1\*</sup>, Дюжикова Н. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Балтийский федеральный университет им. И. Канта, г. Калининград*

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: shalaginova\_i@mail.ru

В последние годы нейровоспаление рассматривается как один из механизмов, посредством которого стрессорная реакция меняет молекулярную, эпигенетическую и клеточную пластичность, приводя к нарушениям функций нервной системы.

Цель исследования: изучить выраженность постстрессорного нейровоспаления и состав микробиоты кишечника у крыс с наследственно обусловленным высоким и низким уровнем возбудимости нервной системы. В исследовании использовались взрослые самцы крыс двух линий ВП (высокий порог, низкая возбудимость) и НП (низкий порог, высокая возбудимость), селектированные по порогу возбудимости большеберцового нерва к действию электрического тока. Экспериментальные животные подвергались длительному эмоционально-болевному стрессированию по протоколу К. Гехта. Анализ поведения проводили с помощью тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Периферическое воспаление оценивали по изменению соотношения нейтрофилов/лимфоцитов в мазках крови, окрашенных по Гимзе, а также с помощью ПЦР в реальном времени определяли уровень мРНК генов про- и противовоспалительных цитокинов. Нейровоспаление оценивали с использованием иммунофлуоресцентного окрашивания на микроглиальный маркер Iba1, и также определяли уровень мРНК генов про- и противовоспалительных цитокинов в мозге. Для оценки микробного разнообразия из стула животных экстрагировали ДНК и секвенировали ген 16S рРНК.

Генетически детерминированные особенности крыс с высоким и низким уровнем возбудимости нервной системы определяют специфику долгосрочных тревожно-подобных нарушений поведения в ответ на стрессорное воздействие. Признаки постстрессорного нейровоспаления более выражены у высоковозбудимых крыс (линия НП) по сравнению с низковозбудимыми (линия ВП). У низковозбудимых крыс по сравнению с высоковозбудимыми большее разнообразие микробиоты и более специфические ее изменения под влиянием длительного эмоционально-болевого стрессирования.

*Финансовая поддержка: исследование поддержано из средств программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта и Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0002.*

**ГЕНЫ, ВОВЛЕКАЕМЫЕ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ В КУПИРОВАНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО  
ОСЛАБЛЕНИЯ ПАМЯТИ, ВЫЗВАННОГО ВОСПАЛЕНИЕМ**

Шишкина Г.Т.\*, Калинина Т.С., Ланшаков Д.А., Булыгина В.В., Комышева Н.П.,  
Баннова А.В., Дрозд У.С., Сухарева Е.В., Дыгало Н.Н.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск*

\*e-mail: gtshi@bionet.nsc.ru

Нейровоспаление после травматических и ишемических повреждений мозга, а также при инфекционных и нейродегенеративных заболеваниях, включающих болезни Альцгеймера и Паркинсона, связывают с развитием когнитивных нарушений, сопровождающих эти патологии. Однако молекулярные механизмы и пути, лежащие в основе взаимосвязи между нейровоспалением и когнитивной функцией, недостаточно понятны. Учитывая ключевую роль гиппокампа в формировании памяти, в работе на модели нейровоспаления, индуцированного у взрослых крыс липополисахаридом (ЛПС), с помощью полногеномного секвенирования исследовали экспрессию генов в структуре через 3 месяца после введения ЛПС (30 мкг в стриатум) отдельно и на фоне предварительного (за 30 минут) введения противовоспалительного фактора дексаметазона (ДЕКС; 5 мг/кг внутривнутрибрюшинно). В эти сроки у животных после ЛПС в тесте «распознавание нового объекта» обнаружено ослабление памяти, отсутствующее у животных, получавших ДЕКС до ЛПС. Транскриптомный анализ гиппокампа выявил после ЛПС значительное повышение экспрессии генов, связанных с иммунной и воспалительной активацией, включающих хемокины (*Cxcl13*), цитокины (*Il1b*, *Tnfsf13b*), участники главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II (*Cd74*, *RT1-Ba*, *RT1-Bb*, *RT1-Da*, *RT1-Db1* и *RT1-Db2*). Предварительное введение ДЕКС не повлияло на индуцированное ЛПС изменение экспрессии ни одного из этих генов, но значительно повысило экспрессию генов, кодирующих ионные каналы, прежде всего кальциевые (*Cacnale*) и калиевые (*Kcnnh7*), регуляторы сигналинга глутамата (транспортер глутамата *Slc1a2*, метаболитный рецептор *Grm5* и субъединица 2а NMDA рецептора – *Grin2a*) и ГАМК (субъединицы ГАМК рецептора *Rho2-Gabrr2*, и бета2 – *Gabrb2*). Кластерный анализ выделил один значимый кластер для изменившихся экспрессию после ЛПС генов, которые были ассоциированы преимущественно с биологическими процессами, связанными с функционированием иммунной системы. Гены, изменившие экспрессию после ДЕКС+ЛПС, были сгруппированы в 2 значимых кластера: один включал гены иммунной системы, а гены второго кластера были ассоциированы с биологическими процессами, связанными с регуляцией трансмембранного транспорта, организацией синапсов и обучения (*Cacnale*, *Creb1*, *Grm5*, *Grin2a*). Таким образом, механизмы предотвращения дексаметазоном вызванного провоспалительным стимулом отсроченного нарушения памяти могут включать длительные изменения экспрессии регуляторов глутаматергического сигналинга.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-64-47013.*

---

**Постерная секция: Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций \  
Физиологические механизмы поведенческих функций**

**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ БИМОДАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ВЫБОРА**

Айдаркин Е.К.\*

*Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: aek@srfedu.ru

Важным элементом поведения человека являются упорядоченные последовательности сенсомоторных реакций, интегрируемые в устойчивые динамические стереотипы с помощью различных механизмов, связанных с ожиданием текущего стимула и подготовкой двигательной реакции. Ожидание может носить как активный (привлечение дополнительных ресурсов произвольного внимания), так и пассивный (суммация следовых процессов в заинтересованных структурах мозга) характер.

Исследование времени реакции (ВР) и связанных с событием потенциалов (ССП) при равновероятной бимодальной реакции выбора (чередование вспышек и щелчков, межстимульный интервал (МСИ) 4 с, девиация 20 %, каждому из 26 испытуемых предъявлялась одна серия из 1600 стимулов без перерывов) позволило проанализировать нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе последовательных эффектов. Наряду с привыканием, девиацией МСИ, вариацией локальной вероятности особое внимание уделено исследованию моно- и гетеромодальных взаимодействий чередующихся в последовательности стимулов. С этой целью оценивалось зависимость регистрируемых параметров от роста количества предшествующих в последовательности стимулов (от 1 до 4) той или иной модальности. Результаты показали, что при увеличении количества предшествующих мономодальных стимулов в условиях доминирования сенсорного решения (250<ВР<550 мс) на текущий слуховой стимул наблюдалось уменьшение ВР и Р3а, а на текущий зрительный – уменьшение ВР и позитивизация фрагмента N1-N2. При увеличении



количества предшествующих стимулов альтернативной модальности на текущий слуховой стимул отсутствовали изменения ВР и наблюдалась позитивизация комплекса N2-P3, а на текущий зрительный – увеличение ВР, С1 и P3. Доминирование моторного решения ( $100 < \text{ВР} < 250$  мс) было связано с усилением всех компонентов ССП. При этом на текущий зрительный стимул в моно- и гетеромодальных ситуациях наблюдались изменения, сходные с таковыми при сенсорном доминировании. В условиях мономодальной ситуации на текущий слуховой стимул наблюдалось ослабление и ранней Nd и P3, а в гетеромодальных условиях – рост ранней Nd. Выявлены механизмы межсенсорного взаимодействия на преаттентивном и аттентивном уровне, и их роль в формировании последовательных эффектов, которая включают в себя элементы теорий разрушения следа памяти, изменения двигательных критериев и селективного внимания.

### **ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ФИКСАЦИЙ ПРИ ЧТЕНИИ И СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИНТЕРЕСА**

Бабанова К. Ю., Анисимов В. Н.\*, Латанов А. В.

*МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: victor\_anisimov@neurobiology.ru

Интерес представляет собой эмоционально-когнитивный процесс, направленный на новые стимулы и связанный с повышением внимания к объекту. Целью работы было исследование связи субъективно оцениваемого уровня интереса и зрительного внимания при чтении.

В исследовании приняли участие 10 человек (5 мужчин, 5 женщин, средний возраст с ошибкой среднего  $23.2 \pm 1.2$ ). Все условно-здоровые, правши, с нормальным или скорректированным до нормального, зрением, студенты и аспиранты МГУ. Все процедуры проходили в соответствии с существующими биоэтическими правилами, респонденты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и получали денежное вознаграждение по завершению исследования. В качестве материалов для чтения были отобраны фрагменты научно-популярных книг, находящиеся в открытом доступе. Лингвистическая сложность текста оценивалась с использованием индексов удобочитаемости, адаптированных для русского языка (согласно индексу Флеша  $12,61 \pm 3,01$  баллов). Тексты были разбиты на фрагменты по  $572,35 \pm 40,38$  слов. После каждого фрагмента респонденты оценивали по 5-бальной шкале Лайкерта субъективный уровень заинтересованности, усталости и трудоёмкости чтения. Каждому респонденту предлагалось читать 3 последовательных фрагмента для 2 книг (6 измерений). Запись движений глаз осуществляли с использованием прибора NTrend EyeTracker (500 Гц, Нейротренд, Россия). Перед записью проводили калибровку, скорость чтения не была ограничена.

Обработку длительностей фиксаций ( $N = 41052$ ) производили в диапазоне 80-800 мс. По каждому фрагменту вычислялась средняя длительность фиксаций для каждого респондента. Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа ANOVA при отрицательной оценке усталости и трудоёмкости, интерес связан с изменением средней длительности фиксаций ( $F(1, 22) = 4.98, p = 0.036; \text{GES} = 0.184$ ). Наибольшая средняя длительность фиксаций наблюдается при максимальной оценке интереса:  $278 \pm 4$  мс; наименьшая –  $235 \pm 9$  мс при нейтральной оценке, при отрицательной –  $242 \pm 9$  м.

Таким образом, при субъективно одинаковом уровне усталости и трудоёмкости чтения, как отрицательная, так и положительная оценка интереса соответствуют большей длительности фиксаций по сравнению с нейтральной оценкой.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032500081-5 и при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».*

### **ВЛИЯНИЕ РАЗРУШЕНИЯ ГИАЛУРОНОВОГО МАТРИКСА МОЗГА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ МЫШЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТКАНИ МОЗГА**

Балашова А. Н.<sup>1,\*</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,  
г. Нижний Новгород

\*e-mail: balashova@neuro.nnov.ru

Внеклеточный матрикс мозга (ВКМ) играет важную роль в функционировании нервной системы. Перестройки перинеурональных сетей (ПНС), образованных ВКМ, ассоциированы как с физиологическими, так и патологическими процессами. Активность эндогенных матриксных металлопротеаз тесно связано с консолидацией памяти во время сна и зависит от циркадных ритмов. В случае же развития патологических состояний перестройка ВКМ может играть негативную роль, вызывая гипертоническую возбудимость вследствие потери части тормозных нейронов.

Целью работы стало изучение влияния разрушения ВКМ в раннем и отдаленном периоде на поведенческие паттерны и морфологическую структуру нервной ткани у мышей в раннем постнатальном периоде.

Для разрушения ВКМ использовали гиалуронидазу в концентрации 5 ед/мкл. Для оценки поведенческих пат-

тернов применяли тесты «Открытое поле», УРПИ и «Распознавание спонтанного объекта». Для анализа морфологических изменений использовались изображения иммунофлуоресцентно окрашенных срезов мозга.

Обнаружено, что разрушение ВКМ увеличивает вероятность возникновения аудиогенных судорог. Выявлено, что поведенческие паттерны у мышей после разрушения ВКМ не соответствуют таковым у контрольной группы. У животных не наблюдалось увеличения исследовательской активности и рискованного поведения и снижения уровня стресса в отдаленном периоде по сравнению с краткосрочным, обнаруженных в контрольной группе. Также было обнаружено снижение кратковременной памяти у мышей после разрушения ВКМ в отдаленном периоде по сравнению с краткосрочным периодом. Анализ изображений срезов мозга не подтвердил изменения количества парвальбумин-экспрессирующих нейронов. Площадь и плотность ПНС у мышей после разрушения ВКМ была ниже таковой у контрольной группы в краткосрочном периоде, в отдаленном периоде у контрольной группы площадь ПНС снижалась, у мышей после разрушения ВКМ – увеличивалась. В отдаленном периоде плотность ПНС увеличивалась в обеих группах и между группами достоверно не различалась.

Обнаруженные феномены соотносятся с представлениями о том, что в ходе онтогенетического развития ПНС преобразуются из менее плотной гранулярной структуры в более плотную. Изменения в поведенческих паттернах в результате разрушения ВКМ могут указывать на задержку в развитии животных по причине невозможности корректного протекания критического периода развития из-за несвоевременного созревания ВКМ.

*Финансовая поддержка: государственное задание МЗ РФ № 121030100282-6, Российский научный фонд в рамках проекта № 21-75-10154.*

### **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПОВЕДЕНЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ НА ОБЕЗЬЯНАХ**

Беляков А. В.\*, Семенов Д. Г.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: belyakov07@gmail.com

Лабораторные нечеловекообразные приматы (НЧП) являются перспективной трансляционной моделью для изучения психофизиологических процессов в мозге человека. При этом НЧП проявляют большую вариабельность психофизиологических характеристик, которые выявляются как во время содержания животных, так и в ходе когнитивного эксперимента. Эту вариабельность необходимо учитывать и оценивать в контексте развития персонализированной неврологии и психиатрии. В наших работах по стимуляции когнитивных функций пожилых макаков умеренной гипобарической гипоксией было установлено, что эффект этой процедуры на пространственное различение и рабочую память, зависел от исходного когнитивного статуса животного (Беляков и Семенов, 2018) и ряда индивидуальных черт поведенческого фенотипа, оцениваемых по индексам исследовательского, пищевого, агрессивного, тревожного поведения и индексу суточной двигательной активности. Установлено, также, что разные особи были в различной степени чувствительны к элементам самой процедуры тестирования (последовательность предъявления тестов, включающая непредсказуемость следующей задачи, продолжительность работы, выбор и размер подкрепления, размер и форма рабочей зоны).

Другим важным направлением немедикаментозного воздействия на когнитивную сферу человека признано использование обогащенной среды. В экспериментах на НЧП нами установлено, что различная индивидуальная интенсивность взаимодействия с элементами когнитивного обогащения соответствовала различной эффективности решения когнитивных задач в основных тестах, а также разной прокогнитивной эффективности гипобарических процедур. Таким образом, учет индивидуальной специфики поведения НЧП в процессе лабораторного содержания, в ходе решения когнитивных задач, при взаимодействии с элементами обогащенной среды и пр. представляется крайне важным для оценки эффективности экспериментальных воздействий и формирования дальнейших этапов трансляционных исследований в сфере неврологии и психофизиологии.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма ГП-47 (2019-2030), тема 0134-2019-0004.*

### **ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ АКТИВНОСТЬ В СРЕДЕ НЕОДНОРОДНОЙ ПО КОНТЕКСТУ И БЫСТРОЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ОБУЧЕНИЕ ГРЫЗУНОВ РАЗНЫХ ВИДОВ: СУБРЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ ГИППОКАМПА**

Блинов Д. А.<sup>1\*</sup>, Ивашкина О. И.<sup>2</sup>, Малыгин В. М.<sup>1</sup>, Плескачева М. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: blin.danil@yandex.ru

Гиппокамп – ключевая структура, контролирующая пространственное поведение. У животных из природных популяций оно намного сложнее, чем у лабораторных, поэтому функции гиппокампа важно изучать на разных видах, различающихся по биологии. Цель работы – оценка особенностей поведения и паттернов активации гиппокампа лабораторных мышей C57BL/6 и рыжих полевок (*Clethrionomys glareolus*), после обследования новой среды,

неоднородной по контексту. В 1-й серии оценивали, различают ли они особенности контекста разных областей среды. Вначале животных на 30 мин выпускали в арену (диаметр 150 см), освещенную наполовину. После 90 мин перерыва, в 2 кормушки в один из освещенных и затененных секторов арены добавили дробленый фундук. Отмечена большая тревожность полевок, по сравнению с мышами. Тест через сутки при равномерном освещении и без корма показал, что грызуны обеих групп запомнили местоположение корма, а полевки и особенности освещения арены. Во 2-й серии эксперимент повторяли, но без тестирования памяти. Добавили контрольные группы – после опытов в арене без корма, а также из домашней клетки. Иммуногистохимический анализ плотности экспрессии c-Fos проводили в полях CA1, CA3 и зубчатой фасции гиппокампа в 2 разных точках септотемпоральной оси. Исследование животными новой среды повышало экспрессию гена c-Fos. Дополнительное ее увеличение обнаружено в каудальном отделе гиппокампа полевок, в отличие от мышей. Показано, что уровень экспрессии зависел от вида животных, поля гиппокампа и расположения среза на оси. В CA3 и зубчатой фасции экспрессия была выше в ростральном отделе гиппокампа, по сравнению с каудальным, в поле CA1, наоборот. В целом, экспрессия c-Fos у рыжих полевок была ниже, чем у мышей. Специфика экспрессии у полевок из природных популяций может быть связана с особенностями их реагирования на небольшое, по сравнению с масштабами естественной среды, новое пространство.

*Работа поддержана Междисциплинарной научно-образовательной школой МГУ им. М. В. Ломоносова «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».*

### ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ФОСФОЛИПИДОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ПАТТЕРНОВ У МЫШЕЙ

Болдырева Л. В.<sup>1\*</sup>, Морозова М. В.<sup>1</sup>, Сайдакова С. С.<sup>1</sup>, Ачасова К. М.<sup>1</sup>, Снытникова О. А.<sup>2</sup>, Центалович Ю. П.<sup>2</sup>,  
Кожевникова Е. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Международный томографический центр СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: boldyrev@neuronm.ru

**Введение.** Препараты на основе фосфолипидов (ФЛ) широко используются в качестве гепатопротекторных, нейропротекторных и антистрессовых лекарств и БАД. Кроме этого, лецитин повсеместно применяется в современном пищевом производстве в качестве эмульгатора. Дозы этих биологически активных веществ в диете могут быть очень высоки. ФЛ выполняют целый спектр молекулярных функций, и нарушение их метаболизма коррелирует с целым рядом заболеваний и течением хронических воспалительных процессов. Цель исследования – выяснить вклад ФЛ в формирование паттернов социального поведения и возможные механизмы воздействия на функции ЦНС.

**Методы исследования.** 1) перинатальное кормление мышей линии C57BL/6: беременные самки, начиная с третьей недели беременности, получали смесь ФЛ (80% фосфатидилхолин, 10% фосотидилсерин, 10% фосфатидная кислота), либо соевый лецитин (35 г. на 1 кг. корма), потомство также продолжало получать ФЛ в тех же дозах вплоть до поведенческого тестирования; 2) кратковременное кормление ФЛ: самцы получали смесь ФЛ, либо соевый лецитин, с кормом в течение двух недель до тестирования. Тесты: оценка тревожности, аутично-подобного поведения; социальный тест; тест на различение социальных и несоциальных запаховых стимулов; 3) интраназальное введение ФЛ: по 10 мкл. соевого лецитина (3,5 г. на 100 мл. физраствора) однократно за час до поведенческого тестирования. 4) ЯМР анализ метаболитов в образцах крови и мозга, ВЭЖХ-МС исследование полного состава метаболитов в образцах мозга.

**Результаты.** В результате экспериментов по перинатальному и кратковременному кормлению здоровых мышей смесью ФЛ и соевым лецитином выявлены существенные отклонения в социальных поведенческих паттернах. В частности, животные после кормления ФЛ не различали запах самки и самца, в то время как дискриминация несоциальных запахов у них сохранялась. Одновременно с этим, животные после кормления ФЛ не демонстрировали предпочтения по отношению к самке в тесте с двумя интродуерами (самкой и самцом). Интраназальное введение ФЛ за час до тестов приводило к такому же поведенческому фенотипу. Кроме того, перинатальное, но не кратковременное кормление ФЛ приводило к изменению стереотипного поведения. Описанные поведенческие изменения сопровождаются изменением ряда метаболитов, выявленных ЯМР и ВЭЖХ-МС анализами.

**Заключение.** Потребление ФЛ в диете оказывает существенное влияние на социальное поведение мышей. Перинатальный приём ФЛ затрагивает как социальное, так и стереотипное поведение, и метаболизм потомства.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00417.*

### РАЗЛИЧИЯ В УРОВНЕ СОЦИАЛЬНОГО ДОМИНИРОВАНИЯ МЕЖДУ КРЫСАМИ ЛИНИИ ВИСТАР И ЛИНИИ КРУШИНСКОГО-МОЛОДКИНОЙ

Брошевицкая Н. Д.<sup>\*</sup>, Зайченко М. И., Мидзяновская И. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской Академии Наук, г. Москва

\*e-mail: multibroshka@mail.ru

**Введение.** Известно, что крысы линии Крушинского-Молодкиной (КМ) характеризуются высоким процентом

животных с генетически обусловленной аудиогенной эпилепсией в популяции. Эта линия характеризуется так же стабильным социальным дефицитом в тестах социального предпочтения (Rebik et al., 2022). Целью настоящей работы было сопоставить поведение крыс линии Вистар и КМ в тесте на социальное доминирование.

**Методика.** Для теста социального доминирования (dominance tube test, ТСД) использовали трубу из прозрачного оргстекла длиной 150 см и с внутренним диаметром 6 см. Эксперимент проводили на 6 мес крысах в течение трех дней: в первые два дня животным давали исследовать новую обстановку и пройти по трубе в обоих направлениях, на третий проводили само тестирование. За день до начала эксперимента крыс взвешивали и распределяли на пары так, чтобы в каждой из них присутствовал самец линии Вистар и линии КМ примерно одного веса. «Победителем» считали то животное, которое смогло оттеснить оппонента назад и выйти с противоположного конца трубы в течении 4 мин.

**Результаты.** По результатам тестирования крысы линии КМ чаще оказывались победителями (53 %), чем крысы Вистар (30 %,  $\chi^2=4.18$ ,  $p=0.041$ ), что может говорить о большем уровне доминирования у крыс линии КМ по сравнению с линией Вистар. В то же время латентность победы у крыс линии КМ была значимо больше, чем у линии Вистар. Более детальный анализ поведения показал, что крысы линии КМ совершали меньшее толканий оппонента по сравнению с крысами линии Вистар. Одновременно с этим животные линии КМ меньше отступали, не давая оппоненту продвигаться вперед по трубе, по числу наступлений различий не наблюдалось.

**Заключение.** Таким образом, можно заключить, что обнаруженный ранее дефицит социальной мотивации у крыс линии КМ не связан с дефицитом социального доминирования. Преобладание побед в ТСД у крыс линии КМ может быть отнесено за счет предпочтения пассивной стратегии и более узкого поведенческого репертуара, характеризующегося меньшим числом толканий и отступлений.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00484).*

### **НАРУШЕНИЯ КОНТЕКСТУАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ «ЗАПАДНОЙ ДИЕТЫ» И НОРМАЛИЗУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА В9: ВОЗМОЖНЫЕ ГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ**

Бурова А. Е.<sup>1,\*</sup>, Рейх А. П.<sup>2</sup>, Горлова А. В.<sup>1,2</sup>, Свириной Е. П.<sup>1,2</sup>, Умрюхин А. Е.<sup>2</sup>, Стрекалова Т. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, г. Москва

\*e-mail: burova.ae@phystech.edu

«Западная диета» – стиль питания с высоким содержанием холестерина, насыщенных жирных кислот и легкоусвояемых сахаров может вызывать как метаболические, так и когнитивные нарушения, в особенности в процессе старения. Актуальность данного исследования заключается в поиске способов нормализации когнитивных функций при потреблении мышами «Западной диеты», так как существует малое количество работ на данную тематику. В рамках исследования мы оценили эффективность добавки на основе витамина В9 (комбинация дихолин сукцината и фолиевой кислоты), поскольку ранее было показано, что применение дихолин сукцината оказывает нормализующий эффект на показатели эмоциональности и нейровоспаления в модели «Западной диеты», а фолиевая кислота способна влиять на обмен холестерина. Предположительно, комбинация данных соединений может купировать поведенческие нарушения и вернуть к нормальным показателям экспрессию генов в модели «Западной диеты». Нами были изучены показатели гиппокамп-зависимого поведения и относительная экспрессия генов-маркеров негативных эффектов «Западной диеты» в мозге и печени мышей. Мыши C57BL/6 в возрасте 12 месяцев содержались на «Западной диете» в течение 3 недель. Часть групп получала фолиевую кислоту в дозе 5 мг/кг/сутки, дихолин сукцинат в дозе 150 мг/кг/сутки либо их комбинацию с питьевой водой. Были проведены тесты извлечения пищевых гранул из цилиндра и кондиционированного страха, после чего печень и префронтальная кора экспериментальных мышей были использованы для постановки ПЦР «в реальном времени» для исследования относительной экспрессии генов FASN и SREBP1. Было показано повышение скорости извлечения гранул из цилиндра и укорочение замирания в тесте кондиционированного страха у мышей, содержащихся на «Западной диете», что может указывать на снижение когнитивных функций: нарушение контекстуального обучения, а также повышенную импульсивность. Применение дихолин сукцината и фолиевой кислоты предотвратило часть изменений. При содержании мышей на «Западной диете» обнаружили значимое повышение экспрессии гена FASN в печени, таким образом были выявлены новые молекулярные механизмы негативных эффектов «Западной диеты» при старении. Добавка на основе витамина В9 частично нормализовала экспрессию FASN, а также поведенческие показатели при «Западной диете». Используя результаты данной работы, существует возможность дальнейшего исследования нормализующего эффекта данной пищевой добавки на регуляцию когнитивных показателей при старении.

*Финансовая поддержка: Государственные задания ФГФУ-2022-0013 и № 121042600278-7.*

## МЕТИЛИРОВАНИЕ ПЕРВОГО ИНТРОНА ГЕНА RELN ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Буртовская М. И.<sup>1\*</sup>, Карпова Н. С.<sup>2</sup>, Аршинова Е. С.<sup>2</sup>, Нурбеков М. К.<sup>2</sup>, Архипов А. Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова, г. Ярославль

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва

<sup>3</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

\*e-mail: m.burtovskaya@uniyar.ac.ru

**Введение.** Шизофрения – психическое расстройство, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторной, бредовой, кататонической, аффективной и др.) и негативной (апатия, абулия, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и др.) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.). Рилин рассматривается как один из биомаркеров шизофрении. Он играет важную роль в кортикогенезе и синаптической пластичности. Авторы (Anastasiadi и соавт., 2018) продемонстрировали отрицательную связь между метилированием первого интрона и экспрессии генов. В работе (Alfimova и соавт., 2018) отметили в периферической крови у пациентов с шизофренией повышенное метилирование на границе экзона и первого интрона гена RELN. Однако прием антипсихотиков не контролировался и мог влиять на метилирование. Поэтому мы сосредоточились на изучении уровня метилирования гена RELN в первом интроне у пациентов с шизофренией с первым психотическим эпизодом до приема антипсихотиков.

**Материалы и методы.** Забор венозной крови у 33 пациентов с шизофренией и 21 лиц без психических отклонений, а также онкологических и аутоиммунных заболеваний любой локализации. Выделение ДНК методом фенол-хлороформной экстракции, и её бисульфитная конверсия. Разработка метил-специфичных праймеров для области первого интрона гена RELN, метил-специфическая ПЦР-РВ, расчет уровня метилирования на основе значений Cq и статистическая обработка данных.

**Результаты.** CpG-сайты внутри энхансеров первого интрона гена RELN слабо метилируются: в опытной группе он составил  $29,69 \pm 12,74\%$  и  $30,11 \pm 12,75\%$  в контрольной. Нами не было обнаружено статистически значимых отличий между уровнем метилирования в опытной и контрольной группе (P-value 0,98); между возрастом в опытной (P-value 0,55), контрольной (P-value 0,12) и в общей (P-value 0,46) группе; между полом и уровнем метилирования в опытной (P-value 0,23), контрольной группе (P-value 0,42) и в общей группе (P-value 0,1).

**Заключение.** Поскольку возраст в опытной группе ( $33,39 \pm 10,72$ ) значительно ниже, чем в контрольной ( $46,71 \pm 11,77$ ), возможно, у пациентов с шизофренией в первом интроне действительно метилирование повышено до значений контрольной группы. По результатам данного исследования метилирование первого интрона статистически значимо не связано с первым психотическим эпизодом шизофрении. Однако исследование ограничено небольшой выборкой и для подтверждения результатов требуются дополнительные исследования.

## ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ МОДУЛЯЦИИ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОГО ПАССИВНОГО ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ОСОБЕННОСТИ СОМАТИЧЕСКОГО И СЕНСОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ГНЕЗДОВОМ ПЕРИОДЕ

Васильева Е. А.\*, Исенгулова А. А., Мирошниченко И. В.

Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург

\*e-mail: eavasilyeva14@mail.com

В настоящее время ведется разработка различных методов коррекции негативного влияния пренатального пассивного табакокурения на развитие во внутриутробном и раннем постнатальном периодах. Одним из таких методов, может быть, влияние различных групп препаратов, обладающих нейропротективным и иммуномодулирующим действием, в частности тетрапептида КК1.

Цель работы: оценка влияния тетрапептида КК1 на своевременность проявления соматических и сенсомоторных признаков развития и возможность данного препарата корректировать негативное влияние пренатального пассивного табакокурения на потомство крыс линии Вистар в раннем постнатальном периоде.

Оценка влияния указанных факторов проводилась по 6 группам наблюдений. Моделирование пассивного табакокурения осуществлялось путем фумигации табачного дыма. Для тестирования потомства использовали набор тестов для оценки развивающегося поведенческого фенотипа крыс, разработанный в Институте нормальной физиологии им. П. К. Анохина (Зарайская и соавт, 1993).

При сравнении суммарного индекса своевременности развития соматических признаков (СИССР) показал, что наблюдается достоверное влияние фактора «курение» на формирование соматических признаков. Это отмечается большим СИССР в группе, подвергавшейся пренатальному пассивному табакокурению по сравнению с контрольной группой. В то же время наблюдается достоверно более позднее развитие соматических признаков в группах, крысят, подвергавшихся пренатальному пассивному табакокурению и получавших физраствор и иммуномодулятор по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Суммарный индекс своевременности развития сенсомоторных признаков (СИССМР) также показал, что отмечается достоверное влияние фактора «курение» на своевременность развития. СИССМР более высокий в контроль-

ной группе, а в группах, получавших физраствор, по сравнению с группами, получавшими иммуномодулятор и подвергавшихся пренатальному пассивному табакокурению отмечается достоверно более раннее развитие практически по всем признакам ( $p < 0,05$ ).

Полученные нами данные показывают, что влияние тетрапептида КК1 не дает существенного влияния на своевременность развития соматических признаков, в то же время отмечается коррекция влияния пренатального пассивного табакокурения на развитие сенсомоторных признаков в группе крысят от самок, получавших иммуномодулятор.

### ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО И ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА КРЫС НА ПАРАМЕТРЫ ИХ ПОВЕДЕНИЯ В ТЕСТЕ ЗАКРЫТЫЙ КРЕСТООБРАЗНЫЙ ЛАБИРИНТ

Васильева Е. В.<sup>\*</sup>, Абдуллина А. А., Гнездилова А. В., Ганьшина Т. С., Мирзоян Р. С., Ковалев Г. И.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва*

\*e-mail: msvb2006@yandex.ru

**Введение.** Вследствие ишемических (И) и геморрагических (Г) поражений мозга возникают постинсультные когнитивные нарушения, тяжесть и последствия которых различна (Rost, 2022). Для изучения подобных дисфункций и поиска препаратов для коррекции этих нарушений необходимо использовать экспериментальные модели на животных, адекватные клиническим проявлениям. Целью работы было сравнительное изучение поведения крыс в условиях моделей И и Г инсульта в тесте закрытый крестообразный лабиринт (ЗКЛ).

**Методы исследования.** Исследования проводили на самцах белых аутбредных крыс массой 250-300 г. У наркотизированных (хлоралгидрат 350 мг/кг, в/б) крыс производили билатеральный перманентный стеноз сонных артерий (ССА) – модель И инсульта (Гнездилова, 2022), Г поражение мозга осуществляли по методу А. Н. Макаренко и соавторов (Макаренко, 2022), через неделю после моделирования инсультов крыс тестировали в ЗКЛ (Salimov, 1999).

**Результаты.** После формирования ССА у крыс наблюдалось уменьшение числа полных обходов лабиринта (PatrlN: контроль(К)=2,21±0,08, ССА=1,75±0,09,  $p < 0,05$ , критерий Вальда-Вольфовица) и увеличение общего времени пребывания в тупиках лабиринта (F\_GITm: К=21,93±4,2, ССА=38,05±5,87; T\_GITm: К=200,61±21,24, ССА=258,98±18,69;  $p < 0,05$ , F-тест), что говорит о затруднении когнитивной деятельности при обследовании новой обстановки и замедлении двигательной активности. В результате Г инсульта у крыс также ухудшались когнитивные способности (PatrlN: К=2,27±0,12, геморрагия (Г)=1,87±0,17,  $p < 0,05$ , критерий Вальда-Вольфовица) и снижалась двигательная активность (T\_ChTm: К=63,76±5,24, Г=206,11±47,81, T\_GITm: К=150,16±10,14, Г=549,84±66,37;  $p < 0,05$ , F-тест), кроме этого изменялись показатели тревожности F\_ChTm: К=6,97±0,90, Г=17,75±4,48, F\_GITm: К=18,50±2,55, Г=81,41±12,50;  $p < 0,05$ , F-тест. Более детальный анализ показал, что геморрагия не влияла на параметры тревожности, а они изменялись под действием сниженной двигательной активности.

**Заключение.** Таким образом, обнаружено схожее влияние И и Г инсульта на параметры исследовательской и двигательной активностей в тесте ЗКЛ, но эффект патологии на снижение последней выражен сильнее при моделировании геморрагии, что, в свою очередь, влияет на параметры тревожности, чего не наблюдается при формировании ишемического поражения мозга.

*Финансовая поддержка: работа выполнена в рамках Государственного задания FGFG-2022-006 «Фармакологическая коррекция цереброваскулярных и сопряженных когнитивных расстройств с их нейрорецепторным анализом».*

### РОЛЬ РОДИТЕЛЬСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ХРОМОСОМ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ДРОЗОФИЛЫ В НОРМЕ И ПРИ СТРЕССЕ

Васильева С. А.<sup>1\*</sup>, Никитина Е. А.<sup>1,2</sup>, Медведева А. В.<sup>2</sup>, Савватеева-Попова Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: Swetlana.gorohowa@yandex.ru

Функционирование нервной системы сложно представить без контролируемой стабильности генома, которая приводит к «соматическому мозаицизму мозга» – одному из базовых механизмов структурной и функциональной гетерогенности нейронов. Источником такой стабильности является наличие в геноме «горячих точек» – повторяющихся ДНК-последовательностей, провоцирующих неаллельную рекомбинацию, а также возникновение двухцепочечных разрывов ДНК (ДЦР) при реализации матричных процессов и физиологической активности нейронов, вовлеченных в формирование памяти и обучения. Реализация сценария «норма – патология» находится под эпигенетическим контролем, в частности, зависит от родительского эффекта происхождения геномов и стресса. На модели

синдрома Уильямса с привлечением линии дрозофилы, несущей мутацию  $agn^{ts3}$  гена для LIMK1 (ключевой фермент ремоделирования актина), и реципрокных гибридов этого мутанта с линией дикого типа Canton-S был изучен вклад материнского и отцовского геномов в процессы обучения и памяти, формирование перестроек хромосом у нейробластов, обусловленных ДЦР и нарушениями митотического аппарата в норме и при стрессорном воздействии слабым статическим магнитным полем (ССМП). С целью оценки способности к обучению и формированию памяти применяли методику условно-рефлекторного подавления ухаживания. Анафазный анализ хромосомных перестроек у линий  $CS$  и  $agn^{ts3}$  и их реципрокных гибридов осуществляли с использованием давленных препаратов нервных ганглиев, окрашенных 4% ацетоорсеином. Для каждой особи вычисляли частоту таких перестроек – отношение количества анафаз с перестройками к общему числу анафазных клеток в нервном ганглии личинки. Вычисляли профиль перестроек каждого типа – мостов, фрагментов, отстающих хромосом, как отношение числа каждого из типов перестроек к общему числу aberrантных анафаз. Для изучения влияния ССМП на когнитивные процессы, а также на характер хромосомных перестроек, объекты исследования помещали в цилиндрическую камеру, покрытую экранирующим материалом АМАГ-172. Показана превалирующая роль отцовского генома в формировании памяти. Установлено патроклинное наследование: частоты хромосомных перестроек и ДЦР, а также хроматидных мостов в анафазных нейробластах при стрессе в случае отцовской линии  $agn^{ts3}$ . В потомстве самок  $agn^{ts3}$  по материнскому типу наследуются нарушения митоза. Исследования роли родительских геномов в экспрессии генов потомства показали важность учёта материнского и отцовского эффекта в построении прогностических моделей.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0004.*

### **АНТИДЕПРЕССАНТНЫЕ И ПРОКОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СЕНСИТИЗАЦИИ ИНСУЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ АГЕДОНИИ**

Григорьева Е. С.<sup>1</sup>, Свирин Е. П.<sup>1,2</sup>, Горлова А. В.<sup>1,2</sup>, Шевелева Е. Д.<sup>1,2</sup>, Бурова А. Е.<sup>1</sup>, Умрюхин А. Е.<sup>2</sup>, Морозов С. Г.<sup>1</sup>, Стрекалова Т. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория когнитивных дисфункций, ФГБНУ «НИИОПП», г. Москва

<sup>2</sup>Лаборатория Психиатрической Нейробиологии и Кафедра Нормальной физиологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: grigorieva.es@phystech.edu

Роль нарушений метаболизма головного мозга в психических расстройствах, таких как депрессивное расстройство (ДР) привлекает большое внимание нейробиологов. Данное исследование было посвящено изучению влияния сенситизаторов инсулиновых рецепторов (СИР), регулирующих митохондриальные функции, на молекулярные маркеры ДР в ЦНС, параметры депрессивно-подобного поведения и гиппокамп-зависимые показатели в мышинной модели хронического стресса. Дополнительно, исследовали гиппокампальную экспрессию генов, кодирующих митохондриальные ферменты, регулирующие энергетический обмен, и сравнивали эти показатели между устойчивыми и предрасположенными к стресс-индуцированной агедонии подгруппами мышей. Использовались самцы мышей C57BL/6J, подвергнутые двухнедельному стрессу, включающему экспозицию мыши крысы, социальное поражение и ограничение подвижности. Часть животных получала СИР – дихолин сукцинат (ДС, 50 мг/кг/сут). Изучали поведение в тесте предпочтения сахара, подвешивания за хвост, конструкции гнезда в домашней клетке, индуцированный груминг, обучение в Y-образном лабиринте и тесте вытаскивания гранул из цилиндра. Оценивали дезинтеграцию покрова. Проводили ПЦР экспрессии маркеров воспаления и серотонинергической передачи в гиппокампе, префронтальной коре, стриатуме, дорзальном ядре и моторной коре. Осуществлен полногеномный анализ генов экспрессии гиппокампа Illumina, проведен анализ экспрессии генов, кодирующих митохондриальные ферменты. Стрессированные мыши, получавшие ДС, характеризовались снижением проявлений нарушений поведения предпочтения сахара, дезинтеграции шерсти, обучения в Y-образном лабиринте, поведения иммобилизации. У мышей, подверженных развитию агедонии повышалась экспрессия маркеров воспаления в различных областях мозга и снижалась гиппокампальная экспрессия факторов пластичности. У устойчивых к агедонии мышей наблюдалась повышенная экспрессия митохондриальных комплексов, которая была снижена у агедоничных мышей. Подача ДС частично восстанавливала экспрессию митохондриальных АТФаз и молекулярные параметры. Провоспалительные изменения мозга и показатели снижения синтеза АТФ в гиппокампе связаны с агедонией и когнитивным и расстройством и в примененной модели на мышах и могут рассматриваться как корреляты предрасположенности к стресс-индуцированной депрессии.

*Финансовая поддержка: Государственное задание ФГФУ-2022-0013.*

## ЗАПОМИНАНИЕ МАРШРУТА В ЗАДАЧЕ ЭГОЦЕНТРИЧЕСКОЙ НАВИГАЦИИ У КРЫС ЛИНИИ DAT-НЕТ И КРЫС ЛИНИИ WISTAR, ПОДВЕРГШИХСЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Громова Г. Е.<sup>1,2\*</sup>, Филатова Е. В.<sup>1</sup>, Антонова И. В.<sup>1</sup>, Завьялов В. А.<sup>2</sup>, Егоров А. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: 411225@rambler.ru

Крысы гетерозиготы по нокауту гена транспортера дофамина (DAT-НЕТ) отличаются умеренной гипердофаминергией, что делает их моделью синдрома дефицита внимания и связанных с этим когнитивных нарушений. Известно, что длительная алкоголизация приводит к снижению уровня дофамина. Задачей работы было исследование влияния разнонаправленной модуляции дофаминергической системы на выполнение пространственной задачи запоминания маршрута. Исследование проведено на 3-х группах животных: крысы DAT-НЕТ, крысы линии Wistar, подвергнутые длительной алкоголизации и контрольные крысы линии Wistar. За два месяца до начала обучения и в течение всего последующего эксперимента использовалась модель прерывистой алкоголизации. По результатам двустаканной пробы крысы были разделены на мало и много пьющих. Анализ уровня дофамина и его метаболитов в префронтальной коре и прилежащем ядре проводился с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Обучение задаче запоминания маршрута проводили в лабиринте-трансформере в течение 4 дней с последующим тестированием через 2 месяца (Filatova, 2022). Анализ уровня катехоламинов показал превышение уровня дофамина в обоих исследованных структурах у крыс гетерозигот. У получающих алкоголь крыс, через 4 месяца, уровень дофамина не имел отличий от контроля, однако наблюдались сдвиги во вне и внутриклеточном обмене дофамина, свидетельствующие о разнице много и малопьющих крыс. Животные всех групп успешно обучились заданию. При этом гетерозиготы показали более медленное обучение, отличаясь на третий день числом ошибок, временем принятия решения, непродуктивным поведением и скоростью выполнения. Алкоголизируемые крысы отличались в первый день обучения большим числом ошибок и непродуктивным поведением. Восстановление навыка через 2 месяца перерыва и у получающих алкоголь, и у гетерозигот сопровождалось ростом числа ошибок. Таким образом, обнаружен легкий когнитивный дефицит у крыс гетерозигот по гену дофаминового транспортера, в целом не приводящий к нарушению формирования и восстановления навыка. Четыре месяца алкоголизации не привели к значимому изменению уровня дофамина в исследуемых структурах, однако наблюдаемые сдвиги во вне и внутриклеточном обмене дофамина у малопьющих крыс указывают на возможное начало изменений, оказавших влияние в том числе и на восстановление навыка.

Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00, грант № 94030300.

## ЭФФЕКТЫ БЛОКАДЫ ТРИПТОФАН ГИДРОКСИЛАЗЫ Р-ХЛОРФЕНИЛАЛАНИНОМ НА РЕКОНСОЛИДАЦИЮ КОНТЕКСТУАЛЬНОЙ ПАМЯТИ ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

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

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

<sup>2</sup>Поволжская академия физической культуры, спорта и туризма, г. Казань

\*e-mail: ira-kan@yandex.ru

Р-хлорфенилаланин (р-ХФА), вызывает истощение серотонина в мозге угнетая фермент триптофан гидроксилазу, он является первым и самым лимитирующим ферментом в биосинтезе 5-НТ.

Эксперименты проводились на моллюсках *Helix lucorum*, по 2-м протоколам: предъявление 5-ти (протокол 1) либо 3-х (протокол 2) электрических раздражений в день на протяжении 5 дней прикосновением двух электродов – к задней и передней дорзальной части ноги в контексте – на шаре. Раковина животных жестко крепилась к штативу, но улитки свободно передвигались по поверхности шара, плавающего в воде. Животных тестировали до и после выработки УР (на шаре и плоскости). Измеряли амплитуду втягивания омматофоров в ответ на тактильную стимуляцию, максимальное втягивание принимали за 100%. Обучение считалось выработанным в случае повышения уровня оборонительной реакции «на шаре». Результаты обучения по протоколу 1 показывают, что напоминание (помещение улитки на 20 мин в ситуацию обучения – шар) на фоне снижения содержания серотонина р-ХФА-ом без применения блокатора синтеза белка, приводит к снижению уровня оборонительной реакции на 50%. У животных, которым р-ХФА сочетали с напоминанием и блокадой синтеза белка, контекстуальная память (КП) не менялась. При сочетании напоминания с инъекцией блокатора синтеза белка (без истощения серотонина), происходит почти полное нарушение КП. Результаты, по протоколу 2 показывают, что напоминание на фоне инъекции р-ХФА не приводит к достоверному изменению КП, как при сочетании напоминания обстановки с блокадой синтеза белка, так и без блокады синтеза белка. Результат, что память, приобретенная при обучении, не нарушалась при блокаде белкового синтеза, напрямую говорит о более слабой зависимости процесса реконсолидации памяти от синтеза нового белка при 2-м протоколе обучения.



Полученные результаты позволяют сделать вывод, что молекулярные процессы, развивающиеся во время консолидации КП после напоминания, зависят от протокола обучения и возможно, от состояния серотонинергической системы.

*Работа поддержана программой стратегического академического лидерства КФУ (ПРИОРИТЕТ-2030).*

### **НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ САМЦОВ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 В МОДЕЛЯХ ВОСПАЛЕНИЯ И ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ**

Заборская О. Г.<sup>1,\*</sup>, Широкова О. М.<sup>1</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

\*e-mail: zaborskaya\_o@mail.ru

В последние годы находится все больше подтверждений тому, что системное воспаление может необратимо изменить когнитивные и поведенческие состояния и привести к нейродегенеративным расстройствам. Однако механизмы, ответственные за порочную воспалительную петлю, которая превращается в хронический неврологический и когнитивный дефицит, до сих пор изучены недостаточно.

Целью данного исследования было выявление особенностей неврологического статуса и когнитивных функций молодых мышей с острым и хроническим липополисахарид-индуцированным воспалением в сравнении с поведением физиологически старых мышей с последующим гистологическим и иммуноферментным анализом ткани мозга.

Для исследования были использованы самцы лабораторных мышей линии C57BL/6 (питомник Пушино, Московская область). Внутривентрикулярное введение бактериального липополисахарида (ЛПС) *Escherichia coli* 0111: B4 (Sigma Aldrich) осуществлялось в дозировке 0,5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 4 недель животным группы с хроническим введением и однократно в дозировке 5 мг/кг для группы с острым введением. В качестве групп сравнения были выбраны 4х-месячные животные с хроническим внутривентрикулярным введением физиологического раствора и группа 18-месячных животных той же линии. Кроме неврологического статуса оценивали особенности поведения мышей в тестах «Открытое поле», «Новый объект», «Лабиринт Барнс», распределения нейронов, астроцитов и микроглии в СА3 области гиппокампа и префронтальной области коры, содержания S100, IL1b и IL10 в гомогенатах мозга методом иммуноферментного анализа.

Показано, что группа молодых мышей с ЛПС-индуцированным хроническим воспалением обладала схожим поведенческим фенотипом с группой мышей с физиологическим старением и отличалась большим количеством активированных микроглиальных клеток в гиппокампальной области, ответственной за исследуемые виды памяти и увеличением содержания S100 и IL1b, что позволяет предположить наличие ускоренного старения клеток мозга при хроническом воспалении молодых мышей.

*Финансовая поддержка: государственное задание МЗ РФ № 121030100282-6, Российский научный фонд в рамках проекта № 21-75-10154.*

### **ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ И ПОДАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *LIMK1* НА ОБУЧЕНИЕ И ЗАБЫВАНИЕ У *DROSOPHILA MELANOGASTER***

Заломаева Е. С.<sup>1,2,\*</sup>, Егорова Е. С.<sup>1</sup>, Медведева А. В.<sup>2</sup>, Журавлев А. В.<sup>2</sup>, Никитина Е. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

**Введение.** В связи с широкой распространенностью нейродегенеративных заболеваний одной из ключевых задач современной биологии и медицины является углубление знаний о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в процессы возникновения и развития данных патологий. Согласно современным представлениям, часть геномных болезней, как например, синдром Уильямса, сопровождаются когнитивными нарушениями из-за гемизиготности по гену *limk1*. Ген *limk1* кодирует нерецепторную серин-треониновую протеинкиназу, ключевой фермент ремоделирования актина. LIMK1 играет важную роль в обеспечении пластичности нервной системы, служащей основой для обучения и памяти. В последние годы актуальными задачами являются изучение формирования и сохранения памяти, а также выявление роли активного врожденного забывания в данных процессах. Анализ нуклеотидной последовательности гена *limk1 D. melanogaster* выявляет 71 % гомологии с геном *limk1 H. sapiens*, в связи с чем *D. melanogaster* является удобным модельным объектом для осуществления данного исследования. Цель – анализ процессов обучения и забывания у линий *D. melanogaster* с измененной экспрессией гена *limk1* в нервной системе и в холинергических нейронах.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводили на взрослых 5-суточных самцах линий с нарушением и активацией экспрессии гена *limk1* в холинергических нейронах и в нервной системе, а также у линий без нарушения таковой экспрессии. Поведение ухаживания анализировали у наивных самцов и у самцов спустя 0, 15, 30 минут, 1, 2, 3 и 24 часа после 30-минутной тренировки. Для оценки эффективности обучения вычисляли индекс

обучения (ИО). Статистический анализ проводили с использованием двустороннего теста рандомизации.

**Результаты.** Показано, что мухи всех исследуемых линий способны к обучению. Мухи с подавлением *limk1* в нервной системе сохраняли память до 1 ч, мухи с активацией—до 15 мин, а мухи контрольной линии—до 24 ч. Мухи с подавлением *limk1* в холинергических нейронах сохраняли память до 30 мин, мухи контрольной линии—до 3 ч, а мухи с активацией показали отсутствие памяти спустя 15 мин после тренировки.

**Заключение.** Таким образом, способность к формированию и сохранению памяти определяется активностью гена *limk1* в нервной системе и холинергических нейронах. Полученные данные говорят о безусловной вовлеченности гена *limk1* в процессы активного врожденного забывания.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0004.*

### ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ РАННЕГО ОТВЕТА *KAYAK* И *JRA* В МОЗГЕ МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ ПРИ РАЗНЫХ СХЕМАХ ОБУЧЕНИЯ

Зачепило Т. Г. \*, Прибышина А. К., Лопатина Н. Г.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: polosataya2@mail.ru

Медоносная пчела (*Apis mellifera*)—удобная модель для изучения механизмов обучения и памяти. Как известно, формирование памяти связано с изменением характеристик возбуждения нейронов, изменении их биохимического и эпигенетического состояния, а также в реорганизации синапсов. Известно, что для формирования долговременной памяти необходимо протекание двух волн транскрипции генов. В первой волне преимущественно экспрессируются гены транскрипционных факторов, тогда как во вторую—гены разнообразных ферментов, сигнальных и структурных белков. Гены первой волны—это гены раннего ответа, или немедленно ранние гены. Наиболее известными работающими в ЦНС у млекопитающих являются гены *c-fos* и *c-jun*, являющимися частями димерного транскрипционного фактора AP-1. Данных о роли генов раннего ответа в контексте обучения и памяти у пчелы меньше. В данной работе изучали экспрессию гомологов этих генов (*c-fos-kayak*, *c-jun-jra*) в мозге медоносной пчелы при одно- и трехкратном обучении.

У 10-20-суточных пчел вырабатывали условный обонятельный рефлекс вытягивания хоботка. Сочетали условный стимул—запах гвоздики с пищевым подкреплением—50 % раствором сахарозы. При однократной схеме обучения сочетание стимулов предъявляли единожды. При трехкратной—трижды с интервалом 6 минут между предъявлениями. Контролем служили пчелы, которым предъявляли стимулы отдельно, с интервалом 3 минуты. Предварительно пчел тестировали на пищевую и сенсорную возбудимость. Проверяли сохранность рефлекса в памяти через 60 и 180 минут. Далее извлекали мозг, выделяли тотальную РНК, проводили обратную транскрипцию. Ставили ПЦР в реальном времени.

Было показано, что уровень экспрессии генов повышался при обеих схемах обучения, при этом экспрессия была выше при трехкратном обучении, чем при однократном. Полученные результаты хорошо согласуются с нашими ранее полученными данными об эпигенетическом статусе хроматина в нейронах мозга пчелы при сравнении одно- и трехкратной схем обучения. Таким образом, у медоносной пчелы при формировании памяти вовлечены те же гены раннего ответа, что и у млекопитающих, что позволяет в дальнейшем использовать их как маркеры активации отдельных нейронов при формировании памяти.

### ВЛИЯНИЕ СВЕРХЭКСПРЕССИИ ДОФАМИНОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА МОЗГА (CDNF) В ГИППОКАМПЕ НА ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОМУ ПОВЕДЕНИЮ

Каминская Я. П. \*, Ильчибаева Т. В., Хоцкин Н. В., Науменко В. С., Цыбко А. С.

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: kaminskaya@bionet.nsc.ru

Известно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) депрессия встречается значительно чаще, чем в среднем в популяции пожилых людей (Chi et al., 2014). Более того, появляется всё больше данных как о значительных клинических отличиях депрессии при БА (Invernizzi et al., 2022), так и о разнице в терапевтическом ответе на стандартное лечение (Ogata et al., 2017). В связи с этим, становится особенно актуальным вопрос изучения потенциальных терапевтических агентов в контексте их влияния на поведение. Дофаминовый нейротрофический фактор (CDNF) уже рассматривался на животной модели БА, однако, внимание исследователей было сосредоточено на пространственном обучении и памяти (Kemppainen et al., 2015). Таким образом, целью настоящей работы было проведение комплексной оценки эффектов сверхэкспрессии CDNF в гиппокампе на поведение мышей линии ASC (Antidepressant Sensitive Cataleptics), генетически предрасположенных к депрессивно-подобному поведению.

Сверхэкспрессию CDNF в нейронах гиппокампа мышей индуцировали с помощью аденоассоциированного вирусного вектора. Через четыре недели после стереотаксической инъекции конструктора AAV-CDNF в дорсальный

гиппокамп, оценивалось поведение в условиях домашней клетки, исследовательское, тревожное и депрессивно-подобное поведение, а также пространственное и ассоциативное обучение.

Мы обнаружили значительные улучшения в динамике пространственного обучения в водном лабиринте Морриса у животных со сверхэкспрессией CDNF. В то же время не было обнаружено эффекта CDNF на другие исследованные формы поведения. Поведение опытных животных в условиях домашней клетки не отличалось от такового в контрольной группе, за исключением снижения общего количества съеденной пищи и некоторого увеличения количества эпизодов сна в светлую фазу суток. В данном исследовании также была предпринята попытка определить молекулярную основу упомянутых выше изменений. У животных со сверхэкспрессией CDNF обнаруживается активация Irg-1-Xbr-1 пути, традиционно ассоциируемого со стрессом ЭПР. Таким образом, обнаруженные нами эффекты CDNF на поведение могут быть опосредованы специфическим молекулярным каскадом, что подчеркивает отличие CDNF от классических нейротрофических факторов. Так или иначе, прокогнитивные свойства CDNF делают его притягательной терапевтической мишенью при БА.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00011.*

### **ПОДАВЛЕНИЕ АЛЬФА- И МЮ- РИТМОВ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ЖЕСТОВ ВЖИВУЮ И НА МОНИТОРЕ**

Каримова Е. Д. \*, Гуляева А. С., Буркитбаев С. Е.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: e.d.karimova@gmail.com

В последние годы в нашу жизнь прочно вошли онлайн-встречи: зум-конференции, видео-тренинги, онлайн-встречи с родными и друзьями, удалённое обучение. С одной стороны, это позволяет работать и учиться из дома или из другой страны, иметь гибкий график. Но, с другой стороны, во время онлайн-встреч может пострадать невербальная часть общения: сложно понять мотивы, настроение, жесты собеседника. В том числе может снижаться внимание коммуникаторов к происходящему на мониторе. В восприятии невербальных сигналов важную роль играют зрительная и зеркальная системы, которые можно исследовать с помощью затылочного альфа- и сенсомоторного мю-ритмов ЭЭГ. В данной работе мы исследовали степень снижения (десинхронизации) альфа- и мю- ритмов испытуемых при наблюдении за различными жестами, которые демонстратор показывал вживую или по видео.

32-канальная ЭЭГ (Brain Product, Germany) регистрировалась у 32 участников эксперимента (6 мужчин, 26 женщин) в ходе четырех сеансов восприятия различных жестов у двух демонстраторов – мужчины и женщины вживую и на видео. В качестве жестов были выбраны сжатие кисти, проба на запоминание кулак-ладонь-ребро, манипуляции с предметом (перемещение теннисного мячика в коробку), хлопки в ладоши. Затем методом независимых компонент (ICA) из исходного сигнала ЭЭГ выделяли по две компоненты затылочного альфа- и центрального мю-ритма (программный пакет MNE Python). Далее для каждой пробы рассчитывали спектральную мощность в диапазоне 8-13 Гц и её отношение к мощности в фоновой пробе, полученное значение логарифмировали и переводили в дБ. В качестве фоновой пробы использовалось изображение статического демонстратора на экране. Статистическое сравнение проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями на двух уровнях, где учитывали внутригрупповые факторы: «тип демонстрации» (вживую/ по видео) и «демонстратор» (мужчина/ женщина).

Статистический анализ показал, что фактор «тип демонстрации» значительно влияет на уровень подавления как альфа ( $F=13,9$ ,  $p=0,0003$ ), так и мю ( $F=59,8$ ,  $p<0,0001$ ) ритмов. Важно отметить, что как альфа-, так и мю- десинхронизация были значительно выше при наблюдении за жестами демонстратора вживую. Пол демонстранта не влиял на уровень подавления ритмов ЭЭГ. Таким образом, активация как зрительной, так и зеркальной систем мозга больше при живом взаимодействии коммуникаторов: восприятие невербальной информации, а также уровень зрительного внимания выше при данном типе коммуникации, что может сказываться на качестве обучения и рабочих встреч.

### **ПОВЕДЕНЧЕСКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СТАРЕЮЩИХ САМЦОВ МЫШЕЙ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ПО ГЕНУ TRN2 ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТРИПТОФАНА**

Кибиткина А. А. \*, Василевская Е. Р.

*ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН, г. Москва*

\*e-mail: a.kibitkina@fncps.ru

Понимание и анализ биопсихологических детерминант поведенческих эффектов является сложной и до конца неизученной задачей. Введение триптофана гетерозиготным особям по гену TRN2, позволит определить функциональную роль данной аминокислоты и его влияние на концентрацию серотонина в мозге.

Исследовали влияние триптофана (Trp) в дозе 400 мг/кг (65 суток) на поведенческие, когнитивные и физиологические параметры стареющих самцов мышей 12-13 мес. дикого типа (WT, n=7) и гетерозиготных по гену TRN2 (HET, n=7) сравнение проводили с группами без введения Trp – WT (n=6), HET (n=6). Измеряли морфометрические

показатели тела мышей (скорость роста, относительное содержание жировой и мышечной тканей), оценивали поведение животных, биохимические параметры крови, содержание серотонина в головном мозге, гистологическое исследование печени.

Введение Тгр привело к следующим биологическим эффектам: у мышей НЕТ отмечено снижение площади поверхности тела на 77 % ( $p < 0.05$ ) (у WT на 57 % ( $p < 0.05$ )); синусоид образное снижение относительного содержания жировой ткани у групп с Тгр и относительное увеличение мышечной ткани у НЕТ на 5 % ( $p < 0.05$ ) (у Wt на 13 % ( $p < 0.05$ )). Триптофан привел к снижению содержания липидов в печени у мышей WT 86 % ( $p = 0.02$ ) раза и снижению у мышей НЕТ на 48 % ( $p < 0.05$ ). При этом у НЕТ наблюдали высокие значения ЛПВП и глюкозы (на 16 % ( $p = 0.008$ ) и на 30 % ( $p = 0.008$ )), при снижении натрия и индекса атерогенности (на 5 ( $p = 0.02$ ), на 72 % ( $p = 0.005$ )); у животных WT – снижение концентрации глюкозы, АСТ, ЛДГ, ТРГ (на 23 % ( $p = 0.005$ ), 53 % ( $p = 0.01$ ), 16 % ( $p = 0.04$ )) и увеличение натрия на 7 % (0.01). Введение Тгр увеличило концентрацию серотонина на 8 % ( $p = 0.05$ ) у мышей НЕТ относительно животных WT+Тгр, при этом уровень 5-НТ практически не отличался от значений группы WT. У мышей НЕТ выявлено снижение времени иммобилизации в «Вынужденном плавании» и количества эпизодов замирания в «Открытом поле», у WT – увеличение времени пребывания в открытых рукавах в тесте «O-Maze».

Выявленные эффекты Тгр на мышей WT и мышей НЕТ указывают на разнонаправленное влияние метаболитов Тгр на системный гомеостаз на молекулярном уровне. Полученные результаты могут свидетельствовать о перераспределении Тгр у гетерозигот преимущественно на индольный и серотониновый пути, однако, для данного утверждения необходимо провести дополнительные молекулярные исследования.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено в рамках НИР № FNEN2019-0008 государственного задания ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН.*

### СВЯЗЬ ГЕНОТИПА ММ ГЕНА COMT С ОСОБЕННОСТЯМИ ФИКСАЦИЙ ВЗГЛЯДА ПРИ РАСПОЗНАВАНИИ ЭМОЦИОНАЛЬНО ОКРАШЕННЫХ СЦЕН ДЕВУШКАМИ И ЮНОШАМИ

Ковш Е. М.<sup>1,2,\*</sup>, Бабенко В. В.<sup>1</sup>, Явна Д. В.<sup>1</sup>, Ермаков П. Н.<sup>1</sup>, Денисова Е. Г.<sup>3</sup>, Алексеева Д. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup>Донской государственный технический университет, г. Ростов-на-Дону

\*e-mail: emkovsh@yandex.ru

Трекинг глаз как прикладной метод широко используется для исследования психологических и психофизиологических аспектов распознавания эмоционально окрашенных зрительных стимулов, однако связи строения генов нейромедиаторных систем с параметрами движений глаз при восприятии эмоционально окрашенных зрительных стимулов (в частности, сцен) изучены на сегодняшний день недостаточно. Вместе с тем известен ряд генов, связь которых с эмоциональной сферой доказана. В частности, показана связь генотипа ММ гена COMT с большей продолжительностью пребывания катехоламинов в синаптическом пространстве, с высокой тревожностью (Hall et al., 2019), а также с сохранением релевантной информации (Rosa, 2010), однако половые различия описаны недостаточно. В то же время последние исследования показывают наличие связи между процессами рабочей памяти, геном COMT и половыми гормонами (Courtney C. Louis et al., 2023).

Мы предположили наличие ассоциации между генотипом ММ гена COMT, полом и особенностями глазодвигательных реакций при распознавании эмоционально окрашенных («позитивных», «нейтральных», «негативных») сцен. В исследовании приняли участие 87 студентов вузов с нормальным зрением (европейцы, 63 % женщин,  $20,4 \pm 2,6$  года). Движения глаз регистрировались с помощью трекера SMI RED-m (60 Гц, 30 угловых минут). Чтобы свести к минимуму роль произвольного нисходящего контроля внимания, исследовались только ранние глазодвигательные реакции; длительность предъявления стимула составляла 700 мс. Для определения генотипа гена COMT использовались методы экстракции ДНК и ПЦР в реальном времени («БиРеТ», Россия).

Статистическая обработка: ANOVA, пост-хок анализ Фишера (факторы «генотип», «пол»).

В результате исследования было выявлено, что юноши с генотипом ММ COMT имеют значительно меньшее число саккад ( $M_{\text{м}} = 549,7$ ;  $M_{\text{ж}} = 657,4$ ;  $p = 0,039$ ), что может быть связано с увеличением нагрузки на память и увеличением уровня возбуждения (Барабанщиков, Жегалло, 2014) на ранних этапах обработки зрительного стимула, протекающих с участием процессов произвольного внимания. Вероятно, за счет большего числа саккад девушки с генотипом ММ COMT успевают более детально осмотреть изображение на раннем этапе зрительной обработки, когда внимание преимущественно управляется стимулом.

Таким образом, выявлены связанные с полом различия в глазодвигательных реакциях носителей ММ COMT при распознавании эмоционально окрашенных и нейтральных сцен.

*Финансовая поддержка: грант № 20-64-47057.*

## ВЛИЯНИЕ БУТИРАТА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСЕ С ПРОБИОТИКАМИ НА ИММУННЫЙ СТАТУС И ПОВЕДЕНИЕ МЫШЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Коломина Е. С.<sup>1\*</sup>, Чернова М. А.<sup>1</sup>, Васильева Е. А.<sup>1,2</sup>, Щелчкова Н. А.<sup>1,2</sup>, Архипова Е. В.<sup>1</sup>, Кузьмина Д. М.<sup>1,2</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

\*e-mail: elenamukhina@bk.ru

Расстройства аутистического спектра (РАС) – группа патологических состояний, характеризующихся нарушением социального взаимодействия, стереотипией поведения и, в ряде случаев, когнитивной дисфункцией. В подавляющем большинстве случаев симптомы РАС сопровождаются нарушением метаболизма микробиоты, в том числе изменением уровня вырабатываемых короткоцепочечных жирных кислот. При этом, одним из центральных звеньев патогенеза РАС является нарушение иммунной системы.

**Цель исследования:** изучить влияние комплексного пробиотика на иммунный статус и поведение мышей с нокаутом гена *CYFIP1* (генетическая модель РАС).

**Материалы и методы.** Мыши с нокаутом гена *CYFIP1* имеют фенотип поведения, характерного для проявлений РАС. Определение в сыворотке крови иммунного статуса производили методом мультиплексного анализа. Содержание в крови белков врожденного иммунитета, медиаторов воспаления и противовоспалительные факторы, определяли с помощью коммерческого набора Bio-Plex Pro Cytokine, Chemokine, and Growth Factor (Bio-Rad, USA) на мультиплексном флуоресцентном анализаторе MAGPIX Merck (Millipore), США. Для изучения поведения и когнитивных функций животных использовались тесты: объектное распознавание, пространственное ориентирование в Т-образном лабиринте, тест «Угасание страха», формирование условного рефлекса пассивного избегания. Достоверность различий между группами определялась с использованием критерия Манна-Уитни при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Нокаут гена *CYFIP1* у мышей вызывал нарушение процессов формирования/угасания условного рефлекса страха, пространственной памяти, формирования условного рефлекса пассивного избегания на фоне сниженных параметров иммунной системы относительно диких мышей линии C57BL/6N по следующим показателям – провоспалительным хемокинам (эотаксин, MIP1a, MIP1b, RANTES), провоспалительным цитокинам (IL1a, IL2), противовоспалительным цитокинам (IFN $\gamma$ ), регуляторам гемопоэза (G-CSF, IL3, IL9) и гуморального иммунного ответа (IL13). Применение комплексного пробиотика в дозе 1ТД в течение 4 недель мышам линии C57BL/6N-Atm1Brd улучшало как способность к обучению, так и угасанию рефлекса страха, пространственную память; приводило к активации макрофагов, усилению секреции ими провоспалительных хемокинов и цитокинов – MIP1a и IL-6.

**Заключение.** Применение комплексного пробиотика способствует улучшению иммунного статуса и когнитивных функций у мышей с генетической моделью РАС.

*Финансовая поддержка: государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А20-120022590145-1.*

## ПОСЛЕДСТВИЯ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНА *Chat* В НЕЙРОНАХ МЕДИАЛЬНОГО СЕПТАЛЬНОГО ЯДРА У МЫШЕЙ C57BL/6

Корягина А. А.<sup>1\*</sup>, Недогреева О. А.<sup>1</sup>, Спивак Ю. С.<sup>1</sup>, Белецкий А. П.<sup>1</sup>, Большаков А. П.<sup>1</sup>, Дашинимаяев Э. Б.<sup>2</sup>, Гуляева Н. В.<sup>1</sup>, Степанчиков М. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup> Институт биологии развития им. Н. Н. Колюцова РАН, г. Москва

\*e-mail: koraljona3@gmail.com

Холинергические нейроны базальных ядер переднего мозга обладают способностью синтезировать два классических медиатора: ацетилхолин и гамма-аминомасляную кислоту, что затрудняет исследование роли каждого из медиаторов в функционировании мозга. Для более точного определения роли холинергических нейронов в том или ином процессе была предпринята попытка инактивации синтеза ацетилхолина путем создания генного нокаута с помощью метода геномного редактирования на основе CRISPR-Cas9 в клетках медиального септума. Такой подход в отличие от общепринятых позволяет сохранить структуру и функциональные свойства самих клеток. Для этого были получены 4 типа векторов на основе gAAV (серотип 9), 3 из которых обеспечивали экспрессию CRISPR-Cas9 и гидовых РНК, необходимые для внесения мутации в ген, кодирующий холинацетилтрансферазу (ХАТ), а четвертый нес контрольную гидовую РНК. Указанные векторы стереотаксически вводили в область медиального септума мозга самцов мышей линии C57BL/6. Через 2 или 6 недель после введения вирусных векторов проводили исследования поведения (тесты на активность, тревожность, когнитивные функции). В образцах ткани мозга, полученных после окончания исследования поведения, проводили анализ активности ферментов ХАТ и ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Из ткани медиальной перегородки выделяли геномную ДНК или кДНК и проводили детекцию делеций в гене *Chat* с помощью таргетного NGS секвенирования. По данным таргетного NGS секвенирования 0,42 % ридов

имели делецию в целевой области генома на временной точке 2 недели при анализе геномной ДНК, выделенной из медиального септума. При этом на временной точке 6 недель было обнаружено 0,8 % ридов с целевой делецией при анализе мРНК транскриптов ХАТ, выделенных из медиального септума. Эти данные свидетельствуют о том, что, по крайней мере, часть клеток содержала отредактированный ген и проведенные манипуляции не сопровождались выраженной гибелью нейронов. Через 2 нед. после инъекции векторов наблюдалось значимое снижение активности ХАТ в гиппокампе, которое не обнаруживалось через 6 нед. после воздействия. Вероятно, это связано с развитием компенсаторных изменений в ответ на нарушения холинергической трансмиссии. Нам не удалось выявить существенных изменений поведения у мышей после опосредованного CRISPR-Cas9 редактирования.

### **ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ ФЕНОТИП МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6**

Кузьмина Д. М.<sup>1,\*</sup>, Еремеева Н. А.<sup>2</sup>, Попыванова А. В.<sup>2</sup>, Тулявко В. Е.<sup>2</sup>, Мухина И. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород*

<sup>2</sup>*Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\*e-mail: kuzmina.daria94@yandex.ru

Раннее детство и подростковый возраст являются критическими периодами индивидуального развития, когда стрессовая ситуация может иметь тяжелые последствия в виде нарушения развития и спровоцировать проявление различных психических и нейродегенеративных заболеваний.

**Цель работы:** изучение влияния стресса в раннем ювенильном периоде на поведенческий фенотип.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на мышах линии C57BL/6 (самцы), n=60. Использовались следующие модели: модель социального поражения (моделирование по схеме «резидент – интродер» с 20 по 29 дни постнатального развития (ПР)), модель острого нейровоспаления (интравентрикулярная инъекция ЛПС на 17 день ПР, контроль осуществлялся путем аналогичной инъекции PBS), модель легкого непредсказуемого хронического стресса (ЛНХС) (с 17 по 30 дни ПР). Для контроля эксперимента использовалась интактная группа животных. Для мониторинга изменений поведенческого фенотипа на 31-36 дни ПР использовались следующие методики: тест «открытое поле», тест социального распознавания, тест объектного распознавания, формирование условного рефлекса пассивного избегания.

**Результаты.** Выявлено, что хронический социальный стресс ведет к снижению горизонтальной двигательной активности в тесте «открытое поле», а также нарушению объектной и социальной памяти у животных, но в то же время улучшению выработки условных рефлексов.

В исследовании влияния острого нейровоспаления было выявлено снижение пройденной дистанции, а также повышение тревожности животных в тесте «открытое поле». Была показана тенденция к снижению социальной активности в раннем взрослом периоде, а также нарушению социальной и «объектной» памяти животных. Было показано статистически значимое снижение выработки условного рефлекса пассивного избегания.

Животные группы ЛНХС в тесте «открытое поле» продемонстрировали снижение исследовательской активности. В исследовании социального поведения и объектного распознавания не было выявлено достоверных изменений, однако при исследовании выработки условного рефлекса пассивного избегания животные после моделирования ЛНХС демонстрировали нарушение формирования памятного следа.

**Заключение.** Стресс в различных формах, перенесенный в раннем постнатальном периоде, вызывает нарушения врожденной рефлекторной активности, процесса восприятия новых объектов, рабочей памяти, что может свидетельствовать о нарушении работы энторинальной и мотосенсорной областей коры головного мозга, а также гиппокампа.

*Финансовая поддержка: государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121030100282-6.*

### **ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АНТИСАККАДНОЙ ЗАДАЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ**

Левкович К. М.<sup>1,\*</sup>, Хайруллина Г. М.<sup>1,2</sup>, Панфилова Е. А.<sup>1</sup>, Мартынова О. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва*

\*e-mail: kliaukovich@ihna.ru

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) является психическим расстройством, которое характеризуется наличием obsessions и (или) compulsions (МКБ-11). Считается, что в основе ОКР лежит нарушение в работе кортико-стриато-таламо-кортикальной цепи, что в конечном итоге приводит к нарушению тормозного контроля (Beu et al., 2018). Антисаккадная задача является удобным инструментом для проверки этой гипотезы, поскольку испы-

туемому требуется подавить автоматическую реакцию посмотреть на нецелевой стимул и произвольно отвести от него взгляд в противоположную сторону (Munoz, Everling, 2004). В большинстве исследований в антисаккадных задачах используют нейтральные стимулы. Однако основной патогенез ОКР заключается в наличии тревоги, от которой пациенты с ОКР пытаются избавиться, особенно, при появлении негативных стимулов, поэтому в нашей работе мы хотели изучить вызванные потенциалы (ВП), связанные с вниманием и тормозным контролем, в ответ на визуальные стимулы с разной эмоциональной окраской, служащие нецелевыми стимулами в антисаккадной задаче.

В исследовании приняли участие 30 здоровых испытуемых ( $22.5 \pm 5.2$  года) и 31 пациент с ОКР ( $24.7 \pm 6.2$  года). В антисаккадной задаче на экране появлялся фиксационный стимул в виде изображения разного рода эмоциональной модальности (нейтральный, позитивный, негативный), по обеим сторонам которого находились небольшие квадраты (длительность предъявления 700-1500 мс), затем оставался один из квадратов (200 мс), но испытуемый должен был совершить антисаккаду в сторону от оставшегося квадрата только после того, как центральный стимул пропал с экрана (800 мс).

Для того чтобы сравнить вызванную активность мозга в обеих группах до и после выполнения антисаккадной задачи, мы сравнили ВП на каждый тип стимула только в тех пробах, в которых испытуемые совершили правильную антисаккаду. Анализ ВП показал, что группы различались по вызванной активности между собой только при предъявлении негативного стимула как до начала выполнения антисаккадной задачи, так и после ее выполнения: у пациентов с ОКР происходило уменьшение амплитуды вызванного ответа. Также группа ОКР достоверно отличалась от группы контроля большей частотой ошибочных саккад в ответ на негативные стимулы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при ОКР первично нарушается процесс переключения внимания с триггерного, негативного, стимула, что впоследствии может влиять на нисходящий контроль саккадического поведения.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено на базе ЦКП ИВНД и НФ РАН.*

## РОЛЬ АНТИТЕЛ В ФОРМИРОВАНИИ АЛКОГОЛЬНОЙ МОТИВАЦИИ У КРЫС

Ловат М. Л.<sup>1\*</sup>, Савицкий В. С.<sup>1</sup>, Фролова О. Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup> ООО «НИИ Митоинженерии МГУ», г. Москва

\*e-mail: Lovat@mail.ru

В конце 20 века в работах группы академика И. П. Ашмарина была предложена концепция о наличии широкого спектра регуляторных аутоантител в здоровом организме, способных специфически и долговременно менять различные параметры поведения, в том числе, тягу к алкоголю (Данилова, Ашмарин, 1994). Было показано, что при хронической алкоголизации в крови крыс обнаруживаются антитела, способные связываться с ферментами обмена этанола (Ashmarin et al., 1992), а активная иммунизация к данным ферментам и их эпитопам способна снижать потребление алкоголя (Данилова, Ловат, 2004). Однако, методические ограничения (отсутствие генетически гомогенных животных со стабильным поведенческим, микробиологическим и иммунным статусом) не позволяли исследовать иммунологические механизмы, лежащие в основе наблюдаемых феноменов. Кроме того, алкоголизация животных путем постоянного предоставления раствора алкоголя при свободном выборе с водой не в полной мере отражала процесс формирования патологической тяги к алкоголю у человека.

В настоящей работе мы использовали крыс SPF категории, содержащихся в стандартных условиях вивария барьерного типа. Для формирования алкогольной мотивации использовалась методика дробной алкоголизации (предоставление раствора 15% этанола на 1 час, каждые 48 часов), приводившая к плавному росту потребляемого алкоголя (коэффициент корреляции 0,63 по Спирмену,  $p=0,01$ ), а также более выраженному алкоголь-депривационному эффекту (двукратное повышение потребленного алкоголя за 1 час, после его отмены,  $p=0,003$ ), по сравнению с методом свободного выбора.

Индивидуальное введение в кровь фракции собственных антител, предварительно отобранных до алкоголизации, снижало потребление алкоголя у крыс в течение 4х суток ( $p<0,001$ ). При этом, введение фракции антител от алкоголизированных животных нативным оказывало противоположный эффект, не оказывая при этом общего токсического действия. Внутригрупповой анализ показал, что эффект от введения антител был максимальным у животных с наиболее выраженной исходной исследовательской активностью.

Таким образом, в данной работе была продемонстрирована возможность специфического влияния аутоантител на предпочтение к алкоголю у крыс. Для поиска их мишеней необходимы дальнейшие исследования.

## СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ПРОЦЕССЫ НЕЙРОГЕНЕЗА: РОЛЬ CD38 И CD157

Лопатина О. Л.\*

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

\*e-mail: ol.lopatina@gmail.com

Гормон окситоцин оказывает огромное влияние на психосоциальное поведение и репродуктивные функции. Окситоцинергические нейроны активируются различными стрессовыми раздражителями. Рецепторы к окситоцину

широко распространены в головном мозге, и высвобождаемый или диффундирующий окситоцин влияет на поведенческие и нейроэндокринные реакции в ответ на стресс.

Секреция окситоцина через гипофиз хорошо изучена, однако механизмы, лежащие в основе центральной секреции окситоцина, далеки от полного понимания. Молекулярные механизмы регуляции поведенческих реакций через окситоцин связаны с АДФ-рибозилциклазами (CD38 и CD157), присутствующей во многих тканях организма, катализирующей образование цАДФ-рибозы и NAADP. цАДФ-рибоза и NAADP являются эндогенными регуляторами внутриклеточной мобилизации Ca<sup>2+</sup> и высвобождения окситоцина. Дефицит CD38 приводит к нарушениям социального распознавания, социальной памяти, аберрантному социальному поведению, повышенной социальной тревожности депрессии, тогда дефицит CD157 ассоциирован с более высоким уровнем беспокойства по отношению к новой среде, депрессивным поведением, отсутствие двигательной активности и высоким уровнем апатии.

Нами были изучены новые механизмы нейропластичности применительно к реализации сложных форм поведения, обусловленные эффектами центральной секреции окситоцина в контексте дефицита CD38 и CD157. Впервые идентифицированы новые механизмы регуляции секреции окситоцина, определяющие характер социальных взаимодействий, а также влияние окситоцина на процессы синаптогенеза и функциональной активности клеток головного мозга в норме и при повреждении головного мозга на ранних этапах развития организма. Получены новые данные о влиянии окситоцина на пластичность лимбико-гипоталамо-гипофизарно системы на разных этапах развития головного мозга в норме и при патологии. Эти данные позволяют идентифицировать новые молекулы-мишени для фармакологической модуляции процессов секреции окситоцина и коррекции нарушенных форм социального поведения при заболеваниях центральной нервной системы различного генеза.

### **ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА ОБУЧЕНИЕ И ПРОСТРАНСТВЕННУЮ ПАМЯТЬ У СТАРЕЮЩИХ КРЫС ЛИНИЙ WKY И SHR**

Мамедова Д. И. \*, Недогреева О. А., Лазарева Н. А., Новикова М. Р., Степанчиков М. Ю., Гуляева Н. В.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: mamedova.diana@ihna.ru

Старение сопровождается многими изменениями в головном мозге и способствует прогрессирующему снижению когнитивных функций. Хронический стресс является важным фактором, способствующим усилению патологических процессов в старшей возрастной группе.

Было исследовано влияние хронической изоляции в течение 3 мес на процессы обучения и памяти у стареющих крыс линий WKY и SHR в лабиринте Барнс. В работе использовали самцов возрастом 9 мес в начале эксперимента. Изоляцию моделировали индивидуальным содержанием животных в непрозрачных клетках. Контрольные группы крыс содержали по 2-3 особи в прозрачных клетках. В ходе обучения (5 дней по 2 попытки) все группы демонстрировали снижение латентного периода (ЛП), однако к концу этапа у изолированных групп (WKYiso и SHRiso) ЛП поиска убежища был выше, чем у контрольных (WKYsoc и SHRsoc). Сохранность памятного следа проверяли в тестовой попытке через 24 ч после окончания обучения. Крысы SHRiso проводили больше времени в противоположном целевому секторе, чем крысы остальных экспериментальных групп. Пройденная дистанция в этом секторе также была больше у группы SHRiso, чем у группы WKYiso. Таким образом, тестовая попытка оказалась сложной задачей, в особенности для группы SHRiso, у которых произошла значительная перверсия пространственной памяти. В ходе реверсивного обучения (3 дня по 2 попытки) снижение ЛП наблюдалось во всех экспериментальных группах. Во второй тестовой попытке была выявлена существенная разница в поведении между крысами WKY и SHR. У крыс WKY дистанция и время в целевом отсеке были выше, чем у крыс SHR. При этом группа SHRiso проводила в противоположном целевому отсеке значительно больше времени. У группы SHRsoc такого эффекта не было. Таким образом, у крыс SHR наблюдалось снижение когнитивной гибкости. Этот эффект был более выражен у изолированных крыс. В ходе эксперимента удалось пронаблюдать разницу между линиями животных WKY и SHR, особенно во время реверсивного обучения. В целом крысы SHR обучались хуже и хуже удерживали информацию в памяти, а длительный социальный стресс приводил к усилению когнитивных нарушений.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-015-00132).*

### **МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ФОНОТАКСИСА У СВЕРЧКА**

Межеритский М. И. \*, Воронцов Д. Д., Дьяконова В. Е.

*Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: m.mezheritskiy@idbras.ru

Фонотаксис можно определить как движение организма в ответ на акустический стимул. Самки многих видов животных проявляют положительный фонотаксис в ответ на призывной сигнал самцов. Этот механизм используется для поиска партнера и является первым этапом последующего репродуктивного поведения. Сверчок – классический модельный объект для исследования фонотаксиса. Недавно мы обнаружили, что предшествующий опыт полета существенно усиливает наземный фонотаксис у сверчков *Gryllus bimaculatus* (Mezheritskiy et al., 2020). Биологический



смысл данного явления кажется понятным, т.к. у многих видов насекомых периоды ближних и дальних миграций предшествуют размножению. Нейрохимические факторы, лежащие в основе усиления фонотаксиса после полета, до сих пор не были известны. Октопамин представлялся главным кандидатом на эту роль, поскольку октопаминергическая система активируется во время полета и репродуктивного поведения.

С использованием экспериментальной установки для исследования фонотаксиса, программы для анализа поведения Ethovision XT и фармакологических методов мы выявили дозо-зависимое влияние агониста октопаминового рецептора хлордиформа. Инъекции производились в гемолимфу. Низкая концентрация (0,2мМ) усиливала некоторые аспекты фонотаксиса, 1мМ – не влияла на фонотаксис, а 2мМ – подавляла это поведение. Октопамин (40мМ), который плохо проникает через гемато-энцефалический барьер, повторял эффект низкой концентрации хлордиформа. Дозо-зависимый эффект, вероятно, связан с тем, что малые концентрации хлордиформа действуют в основном на периферии, тогда как более высокие – и на рецепторы в ЦНС. Селективный блокатор октопаминового рецептора беспозвоночных эпинастин (10мМ), достоверно усиливал фонотаксис. Октопамин и серотонин часто вызывают противоположенный физиологический ответ у насекомых. Выяснилось, что метаболический предшественник серотонина 5-гидрокситриптофан (10мМ) усиливает фонотаксис, а истощение серотонинергической системы с помощью альфа-метилтриптофана (1,5 мг) – ингибирует.

Таким образом, мы показали, что серотонинергическая система играет важную роль в механизмах усиления фонотаксиса. Вероятно, именно серотонин, а не октопамин, во многом обуславливает активирующее влияние полета на фонотаксис.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00065.*

### **ФМРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗВИТИЯ НАВЫКОВ ЧТЕНИЯ И ПОНИМАНИЯ ПРОЧИТАННОГО У ДЕТЕЙ 12-14 ЛЕТ**

Нагорнова Ж. В.<sup>1,2,\*</sup>, Шемякина Н. В.<sup>1,2</sup>, Новиков В. А.<sup>2</sup>, Поздняков А. В.<sup>2</sup>, Корнев А. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: nagornova\_zh@mail.ru

В рамках изучения механизмов чтения и понимания прочитанного проведено фМРТ исследование с предъявлением подросткам 12-14 лет (n=14) без нарушений навыков чтения СЛОВ, НЕСЛОВ, ФРАЗ и ТЕКСТОВ. Задания были реализованы в блоковой парадигме (4 блока/задание, 30-42 с каждый, чередуясь с заданием «ФИКСАЦИЯ ВЗГЛЯДА»). Предобработку и статистический анализ различий BOLD проводили в SPM8 для контрастов «задание» vs «фиксация взгляда» с использованием t-критерия и статистической значимости на уровне кластера (p<0.001). При чтении СЛОВ и НЕСЛОВ были выявлены большие значения BOLD сигнала в затылочных и височных областях левого и правого полушарий мозга: при чтении СЛОВ – в правом полушарии (верхняя и средняя височные извилины, ПБ 21, 22), при чтении НЕСЛОВ – в левом (верхняя и средняя височные извилины, ПБ 21), правом (затылочные области: лингвальная извилина, островок, ПБ 17, 18) полушариях и в мозжечке. При чтении ТЕКСТОВ и ФРАЗ – достоверных различий выявлено не было. Можно предположить, что мозговая система чтения простых стимулов (слов и неслов без контекста) менее вариативна, чем система чтения и понимания комплексных конструкций (фраз и текстов), что дало возможность выявить ее основные звенья при участии небольшой группы испытуемых. Понимание текстов и отдельных фраз, как более высокоуровневый процесс, по всей видимости, может реализовываться комплексной системой «гибких» и «жестких» звеньев и характеризоваться большей индивидуальной вариабельностью уровней активации тех или иных структур. Развитие мозговой системы обеспечения процессов чтения и устного языка, в целом, по предположению ряда авторов (Booth et al., 2001) сопровождается увеличением специализации ряда областей мозга, вовлеченных в процесс. Так у детей, по сравнению со взрослыми, при восприятии зрительно предъявленных слов наблюдалась большая активация в задних мультимодальных областях коры (область Вернике), предположительно, связанная с интеграцией орфографической и фонологической информации (Booth et al., 2001). В нашем исследовании при чтении СЛОВ и НЕСЛОВ у детей наблюдалась активация височных областей (верхняя и средняя височные извилины), что может указывать на активацию графо-фонологического декодирования читаемого материала. При этом количество выявленных кластеров активации при чтении НЕСЛОВ было БОЛЬШИМ, что, вероятно, указывает на использования стратегии фонологического рекодирования предъявленных НЕСЛОВ, в то время как слова в этом возрасте могут восприниматься симультанно.

**ИЗУЧЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ МИШЕНЕЙ ОРЕКСИНА-В НА МОДЕЛИ МЫШЕЙ**

Остроухова И. О.<sup>1,\*</sup>, Климова М. Е.<sup>2</sup>, Рудько О. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>ГБОУ СОШ № 1466 им. Надежды Рушевой, г. Москва

\*e-mail: ostrouhova.95@mail.ru

Одна из важнейших физиологических функций орексина-В – регулирование процессов сна и бодрствования в зависимости от внешних условий. Избыточная активность орексиновой системы ведет к бессоннице, панической тревожности, а недостаточная – к нарколепсии, ожирению, болезням Альцгеймера и Паркинсона (Chemelli et al., 1999). Поэтому изучение орексина-В, его свойств, локации и оказываемых им воздействий, послужит лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе этих нарушений. Среди многих экспрессионных мишеней орексина-В наше внимание привлекли 3 гена: *oxt* (oxytocin/neurophysin I prepropeptide), *avp* (arginine vasopressin) и *bdnf* (brain derived neurotrophic factor). Эти гены, кодирующие функциональные пептиды и ростовой фактор нервов, могут служить маркерами эффектов снижения организменного орексина В, что ранее никем не исследовалось.

Цель данной работы: оценка транскрипционной активности экспрессионных мишеней орексина В (генов *oxt*, *bdnf*, *avp*) при искусственном длительном снижении эндогенной концентрации орексина В методом инверсной иммунорегуляции у мышей.

В работе использованы пробы тканей мышей (самки, линия balb/c, возраст 4 месяца), иммунизированных к орексину-В, и контрольных животных, по 2 точки от каждого животного (гипоталамус, фронтальная кора) – всего 40 образцов. Органы хранились при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до процедуры выделения тотальной РНК для обратной транскрипции. Этапы работы: выделение тотальной РНК, получение кДНК методом обратной транскрипции, проведение ПЦР и ПЦР в реальном времени, статистическая обработка полученных данных. Для всех выделенных образцов определен уровень мРНК референсного гена *Gapdh*.

Анализ транскрипционной активности генов-мишеней в гипоталамусе и фронтальной коре показал статистически значимое снижение мРНК гена *bdnf* ( $p < 0.001$  по U-критерию Вилкоксона) в обеих зонах и снижение транскрипционной активности генов *oxt* и *avp* ( $p < 0.05$  и  $p < 0.05$  по U-критерию Вилкоксона соответственно) в гипоталамусе после курса активной иммунизации к орексину-В.

Таким образом, прижизненное аутоиммунное снижение уровня эндогенного пептида орексина-В методом инверсной иммунорегуляции оказывает подавляющий эффект на уровень транскрипционной активности окситоцина, вазопрессина и BDNF. Учитывая выраженность снижения выработки BDNF, можно предположить, что данная модель может служить для изучения нейротрофических и когнитивных нарушений.

Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00160.

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В ГИППОКАМПЕ КРЫС, СЕЛЕКТИРОВАННЫХ ПО ПОРОГУ НЕРВНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ: ВЛИЯНИЕ СТРЕССА**

Павлова М. Б.\*<sup>1</sup>, Дюжикова Н. А.

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

\*e-mail: pavlova@infran.ru

Механизмы тревожно-депрессивных расстройств связаны с молекулярно-генетическими нарушениями тех или иных нейромедиаторных процессов в центральной нервной системе. Целью данного исследования явилось выявление генов нейромедиаторных систем, дифференциально экспрессируемых в гиппокампе самцов крыс двух линий ВП и НП, различающихся по порогу возбудимости нервной системы (ВП – высокий порог, НП – низкий порог, соответственно), в норме и под влиянием длительного эмоционально-болевого стресса (ДЭБС). Данные линии рассматриваются в качестве модели различных форм тревожно-депрессивных расстройств.

Для исследования выбраны гены, контролирующие работу основных нейромедиаторов, оказывающих тормозное и/или возбуждающее действие на нервную систему. Экспрессию генов оценивали на основе данных полного транскриптомного анализа (RNA-Seq) образцов гиппокампа опытных (стрессированных) и контрольных (не подвергавшихся стрессу) групп животных обеих линий, проведенного в ЦКП «Геноаналитика» (Москва).

Выявлены межлинейные различия в экспрессии ряда генов нейромедиаторных систем гиппокампа в норме (при сравнении контрольных групп крыс обеих линий). Наиболее выраженные различия между линиями ( $> 40\%$ ) обнаружены по экспрессии генов, ассоциированных с работой катехоламинергической (*Adrb3*, *Drd2*, *Drd5*, *Ppp1r1b*), ГАМК-ергической (*Gabrb2*, *Gabbr2*), глутаматергической (*Grin2c*), серотонинергической (*Htr2c*) и опиоидергической (*Penk*) систем. Без влияния стресса в линии НП обнаружено больше генов с более высокой экспрессией по сравнению с линией ВП.

При воздействии ДЭБС обе линии реагировали разнонаправленным изменением экспрессии ряда исследованных генов. В линии ВП изменили экспрессию гены, ассоциированные с работой катехоламинергической (*Adra1b*,

*Adra2c, Drd5, Ppp1r1b, Slc17a8, Snca, Maob*), ГАМК-ергической (*Gabra2, Gabrr2*), глутаматергической (*Gad2, Grin2c, Slc17a8*), серотонинергической (*Moab*) и опиоидергической (*Penk*) систем. В линии НП изменили экспрессию гены, связанные с ГАМК-ергической (*Gabra4, Gabrg1*), глутаматергической (*Gria3*) и опиоидергической (*Pdyn*) системами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что генетически обусловленная возбудимость нервной системы является фактором, определяющим характер экспрессии генов, вовлеченных в работу нейромедиаторных систем гиппокампа крыс, в норме и под влиянием ДЭБС.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП "Научно-технологическое развитие Российской Федерации" (2019-2030), тема 0134-2019-0002.*

## **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ УСЛОВИЙ СОДЕРЖАНИЯ НА СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС**

Павлова И. В. \*, Брошевицкая Н. Д., Потехина А. А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: pavlovfml@mail.ru

**Введение.** Иммунная система организма тесно связана с поведением животных и, в частности, с социальным поведением. Ранее полученные данные (Брошевицкая и соавт., 2022) свидетельствовали о повышенном уровне социального доминирования и агрессии у крыс после активации иммунитета в раннем онтогенезе, что коррелировало с увеличением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1бета в крови. Предполагалось, что содержание в комфортных условиях обогащенной среды (ОС) и в стрессирующих условиях повышенной скученности (ПС) будет оказывать противоположное влияние на социальное поведение крыс. В задачи работы входило исследование влияния длительного содержания в условиях ОС и ПС на социальное доминирование, взаимодействие и агрессивность у взрослых самцов крыс Вистар.

**Методика.** Крыс содержали в ОС и ПС с 30 по 150 ПНД. В условиях ОС 11 крыс проживало в большой трехъярусной клетке, оборудованной лесенками, беличьим колесом, гамаками и т.д. В условиях ПС 16 животных содержали в стандартной клетке (52x31x20 см). 15 контрольных крыс проживало в стандартных условиях по 5 крыс в клетке. Начиная с 100 ПНД, поведение крыс исследовали в тесте на социальное взаимодействие, социальное доминирование в трубе и тесте «Резидент-интродер» (Р-И). Перед тестами у крыс брали хвостовую кровь для проведения ИФА на ИЛ-1бета и кортикостерон.

**Результаты.** Крысы группы ПС по сравнению с контролем меньше времени взаимодействовали с незнакомой крысой в тесте на социальное взаимодействие, чаще оказывались победителями в тесте на доминирование в трубе, показали больше агрессивных нападений и сексуальных атак на интродера в тесте Р-И. Крысы группы ОС по сравнению с контролем чаще оказывались побежденными в тесте на доминирование в трубе, меньше времени взаимодействовали с незнакомой крысой в тесте на социальное взаимодействие, не отличались по числу нападений на интродера в тесте Р-И. Содержание в ОС приводило к снижению уровня ИЛ-1бета в сыворотке крови.

**Заключение.** Стрессирующее влияние содержания в условиях ПС приводило к увеличению социального доминирования, агрессивности и сексуальной мотивации у самцов крыс. Содержание в комфортных условиях ОС снижало социальное доминирование у самцов крыс, а также уменьшало уровень ИЛ-1бета. Полученные данные подтверждают гипотезу о связи социального доминирования с воспалительными процессами.

## **РЕГУЛЯЦИЯ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРОДУКТАМИ С РАЗНЫМИ МЕХАНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ**

Падерин Н. М. \*

*Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар*

\*e-mail: paderin\_nm@mail.ru

Пищевое поведение – когнитивные процессы принятия решений, основанные на взаимодействии метаболических сигналов, мотивации и памяти. Однако, известно, что кроме энергетической ценности пищи и изменения биохимического состава крови на регуляцию аппетита также оказывают влияние механические характеристики пищи. Длительность обработки пищи в ротовой полости и растяжение стенок желудка связано с механическими характеристиками пищи.

Цель работы – определить вклад механических свойств пищи на пищевое поведение мышей.

Пищевое поведение определяли при помощи теста «Поведенческая последовательность сытости». Также определяли количество съеденной пищи. В качестве продуктов питания с разными механическими характеристиками использовали пектиновые растворы различной вязкости или агаровые гели различной твердости. Модельные про-

дукты питания вводились/предъявлялись голодным или сытым животным. Голодные животные ограничивались от пищи на 14 часов, сытые имели неограниченный доступ к корму.

У голодных мышей, которым перорально вводили более вязкий раствор пектина на 33 % снижается потребление корма и 47 % сокращается время потребления пищи в сравнении с контролем (вода). Менее вязкий раствор пектина подобным действием не обладает.

Голодные мыши, которым предъявляли твердый гель, впоследствии съедали на 36 % меньше корма и в 1,5 раза меньше времени проводили за приемом пищи в сравнении с животными, которым не предъявлялись гели. Мягкие гели не изменили пищевое поведение мышей. Сытые мыши, получавшие гели, съедали столько же пищи, как и животные, которые не получали гели. Необходимо отметить, что мыши, получавшие твердый гель, в голодном и в сытом состоянии съедали одинаковое количество корма. В то время как голодные животные, получавшие мягкие гели, съедали больше корма, чем при неограниченном доступе к пище.

Таким образом, вязкие жидкие и твердые продукты питания изменяют пищевое поведение голодных животных и не влияют на пищевое поведение сытых.

### **О НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФАКТОРОВ ДАЛЬНЕГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА**

Перевезенцев А. А.\*, Штемберг А. С., Кузнецова О. С., Лебедева-Георгиевская К. Б.

*ГНЦ РФ – Институт Медико-Биологических Проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: perezx@me.com

Воздействие протонов и тяжелых ионов высоких энергий (ТЗЧ), составляющих галактические космические лучи, является одним из важнейших факторов риска при осуществлении полетов за пределами земной магнитосферы. В отличие от гамма-излучения, которое несет преимущественно стохастический риск отдаленных последствий, облучение ТЗЧ вызывает гибель клеток и немедленные изменения в функционировании, в частности, нервной системы. Оценка и минимизация этих изменений является необходимым элементом подготовки к программе дальних полетов.

В серии работ, выполненных в лаборатории радиационной и экстремальной нейрофизиологии ИМБП РАН на самцах крыс Long Evans, использовалась уникальная модель, имитирующая синхронное воздействие нескольких факторов полета: гамма-облучения организма в дозе 1.2 Гр с одновременным антиортостатическим вывешиванием продолжительностью 7 дней и облучение ионами углерода <sup>12</sup>C (450 МЭв/н) либо протонами высоких энергий в дозе 0.8 Гр, что, с учетом видовой специфики, соответствует дозам Марсианской миссии.

Изменения в работе ЦНС наблюдались на всех уровнях организации, но наибольший интерес представляют результаты анализа концентраций ключевых нейромедиаторов – DA, NA, 5-HT и их метаболитов – а также белков SNARE-комплекса в различных отделах головного мозга. В частности, по результатам ВЭЖХ обнаружено повышение метаболизма дофамина в таламусе животных экспериментальной группы наряду с тем, что ОТ-ПЦР анализ показывает значительное снижение экспрессии мРНК альфа-синуклеина и синтаксина в гиппокампе. В то же время, в префронтальной коре обнаружен рост экспрессии серотониновых рецепторов и концентрации серотонина при отсутствии значимых изменений в метаболизме дофамина. По-видимому, это указывает на то, что изменения затрагивают эмоциональный, а не когнитивный аспект функционирования ЦНС и выражаются в виде повышения возбудимости. Отметим, что выявленные эффекты наблюдались даже спустя 4 месяца после воздействия.

Значимые изменения в нейрохимических и молекулярных механизмах работы ЦНС обуславливают, в свою очередь, наблюдаемые на поведенческом уровне эффекты модельных воздействий.

*Финансовая поддержка: работа выполнена в рамках темы РАН 65.2.*

### **ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДОЛГОВРЕМЕННОГО СНИЖЕНИЯ ЭНДОГЕННОГО УРОВНЯ ОРЕКСИНА-В ПУТЕМ ИНВЕРСНОЙ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ**

Рудько О. И.\*, Джем А. П., Серков А. Н.

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

\*e-mail: olga-ru@mail.ru

Орексины – группа нейрорегуляторных пептидов, наиболее известная и «популярная» функция которых – регуляция цикла сна и бодрствования. Однако, помимо этого, орексины вовлечены во множество процессов, и основной вектор последних исследований направлен на возможный терапевтический потенциал орексинов как нейропротекторов. Однако, если технически достаточно легко воспроизвести ситуацию с избыточной активацией орексиновой системы, изучить ее свойства в условиях дефицита гораздо сложнее. Существующие модели нокаута нельзя признать полностью адекватными, так как врожденный дефицит продуктов экспрессии конкретного гена может компенсироваться в ходе онтогенетического развития. Использование специфических блокаторов рецепторов также не всегда может дать адекватную картину.

Целью данной работы было воспроизведение особенности работы рецепторов орексина в условиях прижиз-

ненного аутоиммунного снижения уровня эндогенного пептида при помощи метода инверсной иммунорегуляции. Ранее иммунизация к Орексину-В не проводилась.

Работа выполнена на самках мышей линии Balb/C. Для снижения эндогенного уровня орексина-В использован метод активной иммунизации к ковалентному конъюгату орексина-В с антигеном-носителем (БСА). Поведенческие эффекты оценивали в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), тесте Порсольты и при обучении с положительным подкреплением в Y-образном лабиринте. На протяжении всего эксперимента осуществлялся постоянный контроль потребления корма, веса и общего состояния животных.

Нами впервые показано, что после активной иммунизации у мышей отмечалась заторможенность моторных функций и сниженная двигательная активность на фоне отсутствия признаков тревоги в поведении в ПКЛ и ажитации в тесте Порсольты. Также наблюдались нарушения в процессе обучения с выработкой условного пищевого рефлекса – обнаружен феномен отказа от подкрепления при правильном выполнении рефлекса, что говорит о возможном влиянии пептида на когнитивные функции и требует дальнейшего изучения. Отсутствие различий в динамике потребления корма и изменения массы тела между иммунизированными и контрольными группами позволяют предположить ведущую роль орексина-А, но не орексина-В в регуляции пищевого поведения. С помощью иммуноферментного анализа подтверждено образование антител к орексиному-В (титр 1:12800), что позволяет использовать активную иммунизацию к орексиному-В для дальнейших исследований эффектов пептида.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00160.*

## СОВРЕМЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ПОДХОД ПРИ РЕШЕНИИ ПСИХОФИЗИЧЕСКОЙ ПРОБЛЕМЫ

Саркисян В. Р.\*

*Институт Физиологии НАН РА имени Л. А. Орбели, Международная Академия Нейронаук, г. Ереван, Армения*

\*e-mail: sargsyan.vahram@gmail.com

Решение психофизической проблемы или проблемы соотношения разум-тело имеет стратегически важное значение для дальнейшего развития теоретической науки и многочисленных прикладных областей знания.

Целью настоящего исследования явилось желание пересмотреть некоторые фундаментальные научные знания в области биологии, сформулировать новую и эффективную научно-философскую концепцию единства мироздания и тем самым способствовать грамотному решению психофизической проблемы.

Методом для данного теоретического исследования стал метод научного метаанализа.

На основе определения статуса (истинного места) и функций вирусов в природе, благодаря новой классификации генома, нано-макетной теории функционирования генома и генетической теории пластичности генома была пересмотрена общепризнанная клеточная теория. Это позволило понять механизмы формирования и функционирования высшей нервной деятельности (психики) человека, сформулировать новую научно-философскую концепцию единства мироздания и в итоге достичь вышеотмеченной научной цели. Единственно возможное и эффективное решение психофизической проблемы требует междисциплинарного научного подхода.

В заключении отметим, что понимание механизмов взаимодействия разума и тела будет способствовать интенсивному развитию системы здравоохранения, системы образования, психологии, нейролингвистики, социологии и многих других практических областей современного человечества.

*Финансовая поддержка: базовое финансирование института физиологии НАН РА имени Л. А. Орбели.*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ АНКСИОЛИТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПРОСПЕКТА ОТ ОБЪЕМА СУТОЧНОЙ ДОЗЫ

Свиткин К. В.<sup>1,2,\*</sup>, Морозова Е. А.<sup>1,2</sup>, Крашенинникова А. А.<sup>1,2</sup>, Кардаш Е. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, г. Москва

<sup>2</sup> ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», г. Москва

\*e-mail: SvitkinKV@materiamedica.ru

В фармакологии повышение локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности в тесте «Открытое поле» говорит о возможном ноотропном эффекте, а увеличение количества заходов животных в центральную зону будет свидетельствовать о возможной анксиолитической активности. Целью исследования являлось изучение трёх увеличивающихся доз препарата Проспекта (в состав входят технологически обработанные антитела к мозгоспецифическому белку S100) для выявления наиболее эффективной.

В работе были использованы 65 крыс-самцов стока Wistar массой тела  $256 \pm 27$  г. Животные были разделены на 4 группы, каждая из которых получала Проспекту или Плацебо 3 раза в день (объем каждого введения составлял 5 мл/кг) в фиксированное время по следующей схеме:

1. Группа 1 (n=16) – Плацебо (15 мл/кг/сутки)
2. Группа 2 (n=15) – Проспекта (15 мл/кг/сутки)
3. Группа 3 (n=16) – Проспекта (10 мл/кг/сутки) и Плацебо (5 мл/кг/сутки)

## 4. Группа 4 (n=18) – Проспекта (5 мл/кг/сутки) и Плацебо (10 мл/кг/сутки)

Препараты вводили внутривенно в течение 5 дней; в группах 3 и 4 Плацебо вводили для компенсации объема введенной жидкости. На 6 день через 1 час после первого введения животных тестировали в установке «Открытое поле». Установка была освещена двумя лампами: в центре освещение составило 500 Лк, в зоне 2/3 освещение колебалось в пределах 430-450 Лк, у стенки 330-370 Лк. Статистический анализ полученных данных проводили в программе RStudio.

По основным показателям ориентировочно-двигательной активности наблюдали классическую колоколообразную кривую дозозависимости эффекта Проспекты с максимальным эффектом в дозе 10 мл/кг (группа 3). У животных этой группы статистически значимо повысилась двигательная активность (общая пройденная дистанция) на 39% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группам 1 и 2, а также статистически значимо снизилась тревожность (количество замираний) на 25,7% ( $p < 0,05$ ) и 28,7% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группам 1 и 2, соответственно. Кроме того, у группы 3 повысилось время нахождения в центральной части арены в 6,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой 1.

Таким образом, Проспекта при пероральном введении 10 мл/кг в день крысам стока Wistar в течение 5 дней проявляет наибольший анксиолитический эффект. Введение 15 мл/кг Проспекты также показало высокий потенциал анксиолитической активности относительно Плацебо, но эффект был ниже, чем в дозе 10 мл/кг в день. Введение 5 мл/кг имеет наименее выраженный анксиолитический эффект по отношению к группе Плацебо.

### ПОВЕДЕНИЕ САМЦОВ И САМОК МЫШЕЙ НОКАУТОВ ПО ГЕНУ РЕЦЕПТОРА TAAR1 В ТЕСТАХ ПОРСОЛТА И ПРИПОДНЯТОМ КРЕСТООБРАЗНОМ ЛАБИРИНТЕ

Симон Ю. А. \*, Виноградова Е. П., Козырева А. В., Станкевич Л. Н., Александров А. А.

*Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: y.simon@spbu.ru

Следовые амины рассматриваются как потенциальные нейромедиаторы у млекопитающих. Взаимодействуя с нейромедиаторными системами ЦНС, они играют важную роль в обеспечении нейрофизиологических функций и регуляции поведения. Особый интерес к следовым аминам и к их рецепторам (TAARs) определяется их предполагаемой связью с наиболее распространенными психиатрическими заболеваниями. Подавляющее большинство исследований по изучению роли TAARs в настоящее время проводится на самцах, в то же время известно, что половые стероиды участвуя в регуляции как базального, так и ситуативного уровня тревожности и вносят вклад в патогенез депрессивных расстройств. Задачей данной работы было сравнение уровня депрессивноподобного поведения в тесте вынужденного плавания (Porsolt) и уровня тревожности в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ) у самцов и самок мышей TAAR1-KO (n = 19), в качестве контроля использовали самцов и самок дикого типа (n = 19) (WT). В дни экспериментов все самки находились в стадии диэструса. Оценка уровня тревожности, двигательной и исследовательской активности и груминга в тесте ПКЛ не выявила значимых различий между TAAR1-KO и WT у самцов и самок по всем регистрируемым параметрам. У самцов TAAR1-KO была выше частота урикации ( $p = 0,035$ ) и болюсов ( $p = 0,002$ ). У самок такая закономерность не обнаружена. Можно предположить, что самцы TAAR1-KO несмотря на одинаковый уровень тревожности с мышами WT, демонстрируют повышенную эмоциональную реактивность в условиях новизны. Различий между самцами и самками в этом тесте у мышей WT не было выявлено. У самок TAAR1-KO по сравнению с самцами TAAR1-KO была выявлена более низкая двигательная ( $p = 0,01$ ) и исследовательская активность ( $p = 0,039$ ), более высокий уровень тревожности ( $p = 0,005$ ). В тесте Порсолта оценка латентного периода первой иммобилизации выявила заметное увеличение времени до возникновения первого отказа от активных действий у мышей группы TAAR1-KO по сравнению с мышами WT у самцов и у самок. Также было обнаружено увеличение количества эпизодов иммобилизации у самцов, но не у самок TAAR1-KO по сравнению с мышами WT ( $p \leq 0,01$ ). Учащение частоты иммобилизации может указывать на то, что порог «реакции отчаяния», когда животное прекращало бороться и переставало выбираться из цилиндра, у самцов TAAR1-KO мышей ниже. Снижение порога реакции отчаяния приводит к более частым отказам от активных действий.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00006).*

### ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ Q31L И L100P В ГЕНЕ DISC1 НА ЭКСПРЕССИЮ БЕЛКА VMAL1 В МОЗГЕ МЫШЕЙ

Смирнова К. В.<sup>1,2,\*</sup>, Нехорошев Е. В.<sup>1,2</sup>, Чижова Н. Д.<sup>1</sup>, Амстиславская Т. Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

\*e-mail: vedelina@mail.ru

Мутации в гене DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia-1) являются предикторами развития психопатологий, включая депрессию и шизофрению. У мышей с точечными мутациями во втором экзоне гена Disc1 выявлено нарушение интерактома белка DISC1, приводящего к выраженным изменениям в поведении. Мутация Q31L приводит к проявлению депрессивноподобного фенотипа, а L100P мыши характеризуются шизофреноподобным фенотипом. Из-

вестно, что *DISC1* участвует в стабилизации циркадного белка *BMAL1*, нарушение функционирования которого связывают с развитием психопатологий. С другой стороны, дефицит *BMAL1* приводит к ослаблению реакции на стресс у мышей с вовлечением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Таким образом, исследование влияния мутаций в гене *Disc1* на стабильность *BMAL1* и особенности стрессорного ответа мышей Q31L и L100P может пролить свет на новые механизмы развития психопатологий.

Мутантных мышей подвергали хроническому непредсказуемому мягкому стрессу (ХНМС) в течение 2 и 4 недель, после чего оценивали их поведение в тестах на локомоторную и исследовательскую активность, тревожность, депрессивноподобное и социальное поведение. Кортикостерон измеряли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). *BMAL1* измеряли иммуногистохимическим методом в гиппокампе и супрахиазматическом ядре.

Показано, что 2-недельный стресс усиливал тревожность (LSD,  $p < 0.001$ ) и депрессивноподобное поведение (LSD,  $p < 0.05$ ) мышей Q31L, а 4-недельный – их двигательную активность (M-U,  $p < 0.05$ ). Тогда как у мышей L100P стресс длительностью как 2, так и 4 недели приводил к проявлению депрессивноподобного поведения (LSD,  $p < 0.05$ ). Кроме того, 2-недельный стресс усиливал их эмоциональность (M-U,  $p < 0.01$ ) и социальное взаимодействие (M-U,  $p < 0.05$ ), а 4-недельный снижал исследовательскую активность (M-U,  $p < 0.001$ ). ИФА выявил повышенный базовый уровень кортикостерона в плазме мышей L100P (M-U,  $p < 0.05$ ). ХНМС разной длительности не влиял на уровень кортикостерона мышей Q31L и L100P. Мыши Q31L характеризуются более высоким уровнем экспрессии белка *BMAL1* в зубчатой извилине и CA2 области гиппокампа (LSD,  $p < 0.01$ ), тогда как для L100P характерен высокий уровень экспрессии *BMAL1* в супрахиазматическом ядре (LSD,  $p < 0.05$ ).

Таким образом, точечные мутации Q31L и L100P в гене *Disc1* оказывают стабилизирующее влияние на *BMAL1*. У мышей L100P повышение экспрессии *BMAL1* в супрахиазматическом ядре сопровождается увеличением базального уровня кортикостерона. Стабилизация *BMAL1*, вероятно, свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов регуляции этого белка, что затрагивает пути регуляции стрессорного ответа у мышей Q31L и L100P.

*Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).*

#### КУПИРОВАНИЕ ДЕПРЕССИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У КРЫС ПОСТНАТАЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ АС-D-MPRG

Стаханова А. А.<sup>1,\*</sup>, Голубович В. П.<sup>2</sup>, Воскресенская О. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup> *Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь*

\*e-mail: anna.stahanova@inbox.ru

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой комплекс сложных нарушений развития нервной системы, поведенчески характеризующихся дефицитом навыков социального взаимодействия. Вальпроевая кислота (ВПА) в высоких концентрациях меняет функционирование многих генов, что приводит к развитию РАС. С-концевой фрагмент аргинин-вазопрессина является функционально важным участком для коррекции поведенческих эффектов. Нами было показано, что аналог АВП (6-9) Ас-D-MPRG – при интраназальном введении имеет выраженную биологическую активность.

В каждом эксперименте участвовали 4 группы животных. Двум группам с 6 по 12 дни жизни внутрибрюшинно вводили воду (H<sub>2</sub>O) и двум группам ВПА в дозе 150 мг/кг. В дальнейшем двум из этих групп с 14 по 21 дни интраназально вводили H<sub>2</sub>O, а двум – Ас-D-MPRG в дозах 0,01 или 10,0 мкг/кг (H<sub>2</sub>O+H<sub>2</sub>O; ВПА+H<sub>2</sub>O; H<sub>2</sub>O+Ас-D-MPRG; ВПА+Ас-D-MPRG). Был проведен стандартные поведенческие тесты: «принудительное плавание» на 39 день жизни и «светло-темная камера» на 42 день.

В группе, получавшей H<sub>2</sub>O+Ас-D-MPRG наблюдали снижение степени депрессивности, уровня тревожности и эмоциональности животных при использовании обеих доз пептида по сравнению с группой H<sub>2</sub>O+H<sub>2</sub>O.

При введении тетрапептида в дозе 0,01 мкг/кг у самок из группы ВПА+Ас-D-MPRG увеличивалось среднее время актов пассивного плавания ( $p = 0,025$ ), а также иммобилизация наступала позже ( $p = 0,011$ ) и длилась меньше ( $p = 0,013$ ) по сравнению с группой самок ВПА+H<sub>2</sub>O. У самцов различий не выявлено. При введении пептида в дозе 10,0 мкг/кг у самок, получавших ВПА+Ас-D-MPRG, иммобилизация наступает ( $p = 0,0002$ ) позже и длится меньше ( $p = 0,0004$ ), чем у крыс, получивших ВПА+H<sub>2</sub>O. Что свидетельствует о положительном влиянии Ас-D-MPRG на степень депрессивности животных и сглаживает влияние ВПА. В тесте «светло-темная камера» самки из группы ВПА+H<sub>2</sub>O меньше времени проводили на свету ( $p = 0,003$ ) и совершали меньше выглядываний ( $p = 0,0004$ ), чем самки, получавшие пептид в дозе 0,01 мкг/кг ВПА+Ас-D-MPRG. Использование дозы 10,0 мкг/кг у самок из группы ВПА+Ас-D-MPRG приводило к увеличению времени на свету ( $p = 0,00003$ ) и увеличению количества стоек на свету ( $p = 0,029$ ) и суммарно в двух отсеках установки ( $p = 0,007$ ), чем у самок из группы ВПА+H<sub>2</sub>O. Полученные данные свидетельствуют о снижении уровня тревожности животных, получавших Ас-D-MPRG

Подводя итоги проведенного исследования, мы можем считать, что постнатальное введение Ас-D-MPRG нивелирует отрицательное воздействие ВПА на животных.

## КАРДАРИН ОСЛАБЛЯЕТ НАРУШЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Субханкулов М. Р.<sup>1,2,\*</sup>, Синяк Д. С.<sup>1</sup>, Зубарева О. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: mara\_sub@mail.ru

Развитие эпилепсии сопровождается формированием спонтанных рецидивирующих судорог и коморбидных нарушений поведения, существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Традиционные противоэпилептические средства часто усугубляют эти нарушения. В последние годы в экспериментальных моделях эпилепсии выявлены нейропротекторные свойства агонистов рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$ ,  $\gamma$ ) – ядерных транскрипционных факторов, участвующих в регуляции воспалительных сигнальных путей, вовлеченных в патогенез ряда нервно-психических расстройств, включая эпилепсию.

Целью данной работы являлось исследование способности агониста PPAR  $\beta/\delta$  рецепторов кардарина нивелировать нарушения поведения, развивающееся у крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

Литий-пилокарпиновая модель является одной из лучших экспериментальных моделей человеческой височной эпилепсии. Введение пилокарпина вызывает у животных острые судороги, после чего следует латентный период, когда судороги не проявляются. Далее у животных появляются спонтанные рецидивирующие судороги, что свидетельствует о развитии хронической фазы модели. Эпилепсию индуцировали введением пилокарпина крысам самцам Вистар в возрасте 7 недель через 24 часа после инъекции LiCl. Тестирование поведения производили в хроническую фазу модели в тестах: Открытое поле, Чужак – резидент, Y-образный лабиринт и Водный лабиринт Морриса.

Показано, что нелеченные экспериментальные животные с височной эпилепсией отличаются повышенной вертикальной и горизонтальной двигательной активностью, а также тревожностью в тесте Открытое поле, снижением коммуникативной активности в тесте Чужак-резидент и нарушением памяти в Y-образном лабиринте и Водном лабиринте Морриса. Кардарин ослаблял изменения вертикальной активности (количество стоек с упором) и уровня тревожности (количество актов груминга) в Открытом поле, а также нарушения краткосрочной памяти в Y-образном лабиринте и подавление коммуникативного поведения в тесте Чужак-резидент. При этом препарат оказывал лишь незначительное действие на показатели долговременной памяти в Водном лабиринте Морриса и никак не влиял на выживаемость крыс, динамику их веса тела и время локомоции в Открытом поле.

Таким образом, введение кардарина частично нивелировало нарушения поведения развивающееся у крыс в литий-пилокарпиновой модели височной эпилепсии.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00480.*

## ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРПЕНОИДНОГО ДИОЛА (ПРОТРЕМИНА) НА ПОВЕДЕНИЕ РЫБ *DANIO RERIO* В МФТП-ИНДУЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Тимофеева Е. А.<sup>1,\*</sup>, Баширзаде А. А.<sup>2</sup>, Ардашов О. В.<sup>3</sup>, Волчо К. П.<sup>3</sup>, Салахутдинов Н. Ф.<sup>3</sup>, Амстиславская Т. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск

<sup>3</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова, г. Новосибирск

\*e-mail: elenatimofeeva.2002@mail.ru

**Введение.** Монотерпеноидный Диол (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил) циклогекс-3-ен-1,2-диол, Проттремин® демонстрирует высокие антипаркинсонические эффекты и приводит к восстановлению двигательной и исследовательской активности, снижает мышечную ригидность на МФТП-индуцированной модели болезни Паркинсона (БП) у грызунов. (Вальдман с соавт., 2017) Однако способность Диола влиять на когнитивные характеристики неизвестна. Таким образом, цель данного исследования – оценить эффект монотерпеноидного Диола на моторные и когнитивные характеристики у рыб зебрэданио с МФТП-индуцированной паркинсоноподобной патологией.

**Методы.** Паркинсоноподобное состояние у рыб вызывали в/бр введением нейротоксина МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина) в дозе 200.0 мг/кг однократно (Sarath Babu et al., 2016; Баширзаде с соавт., 2022). Влияние Диола оценивали в дозах 2.0, 20.0 и 200.0 мг/кг. Двигательную и исследовательскую активность, а также тревожность рыб исследовали с помощью теста нового аквариума, когнитивные характеристики – в тесте пассивного избегания.

**Результаты и обсуждение.** В тесте нового аквариума, согласно критерию Краскела-Уоллиса, показано, что Диол в дозе 20.0 мг/кг увеличивает пройденное расстояние и среднюю скорость передвижения рыб с паркинсоноподобным состоянием по сравнению с контрольной группой рыб, которым вводили просто МФТП ( $p < 0.01$ ). Использование Диола на интактных животных в дозе 20.0 мг/кг не влияло на тревожность ( $p > 0.05$ ), в то время как доза 200.0 мг/кг вызывала анксиолитическое действие, увеличивая время нахождения рыб в верхней части аквариума ( $p < 0.05$ ). Диол в дозе 2.0 мг/кг, согласно тесту Фридмана, не восстанавливал долговременную ассоциативную память, нарушенную введением нейротоксина. Таким образом, Диол в исследованных дозах, не влиял на когнитивные ха-



рактеристики, восстанавливал моторные нарушения рыб, обусловленные нейротоксическим воздействием МФТП.  
*Поддержка исследований: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).*

### **ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОЙ СРЕДЫ НА ПОВЕДЕНИЕ ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ ПО DISC1-L100P И DISC1-Q31L МЫШЕЙ**

Чижова Н. Д.<sup>1,2,\*</sup>, Смирнова К. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: chnadezhda1995@gmail.com

Моделирование психопатологий на лабораторных животных широко распространено как при исследовании заболеваний у людей, так и при поиске новых методов их терапии. Шизофрения и депрессия являются тяжелыми психическими расстройствами, приводящими к инвалидизации. Факторы, повышающие риск развития данных расстройств, и некоторые их негативные симптомы, часто перекликаются друг с другом. Такая взаимосвязь предполагает потенциальное совпадение в патофизиологии и/или этиологии шизофрении и депрессии, которые остаются в большой степени неизученными. Модели на животных, сочетающие в себе проявления данных расстройств, могут внести вклад в понимание их нейробиологии. Белок, кодируемый геном *DISC1*, вовлечен в процессы нейропластичности и нейрогенеза, а ряд генетических исследований показал его ассоциацию с несколькими психическими расстройствами и когнитивными функциями у людей. Представляют интерес генетические модели, основанные на мутациях в этом гене. Гомозиготные мыши с точечными мутациями *Disc1-L100P* и *Disc1-Q31L* являются подтвержденными моделями шизофрении и депрессии, соответственно. Поскольку заболевания являются результатом сложного взаимодействия генетических факторов со средой, начиная с эмбрионального периода нейроразвития, то представляется перспективным изучение влияния как взаимодействия двух этих мутаций на поведение мышей, так и пренатальной среды и материнского поведения.

В работе исследовались фенотипические особенности проявления эмоционального и когнитивного поведения у самцов и самок мышей, несущих обе мутации в гетерозиготном состоянии, в зависимости от генотипа матери (гомозигот по *Disc1-L100P* или *Disc1-Q31L*), в тестах: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «Т-образный лабиринт», «вынужденное плавание» и тест на престаимульное торможение реакции вздрагивания (PPI). Выявлен материнский эффект на проявление шизофреноподобного поведения у мышей, несущих обе эти мутации – самки и самцы, чьи матери были гомозиготами по мутации *Disc1-Q31L*, демонстрировали дефицит PPI (LSD,  $p < 0.05$ ). В то же время самки этого генотипа показали снижение депрессивноподобного поведения вне зависимости от генотипа матери (LSD,  $p < 0.01$ ). Таким образом, мыши *Disc1-L100P<sup>+/+</sup>/Q31L<sup>+/-</sup>* имеют предрасположенность к развитию шизофреноподобного поведения при воздействии неблагоприятных факторов среды.

*Финансовая поддержка: работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований (тема № 122042700001-9).*

### **АЗИТРОМИЦИН СНИЖАЕТ УРОВЕНЬ MIR-LET7B И MIR-155 В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЛИТЕЛЬНО АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС**

Шамаева С. А.<sup>1,2,\*</sup>, Ереско С. О.<sup>1,2,3</sup>, Айрапетов М. И.<sup>1</sup>, Шабанов П. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: shamaevasofy@gmail.com

**Введение.** Хроническое употребление алкоголя служит причиной развития нейровоспаления в прилежащем ядре головного мозга (НАс). Показано наличие взаимосвязи микро-РНК (miR) miR-let7b и miR-155 с патогенетическими механизмами в ЦНС, но их содержание в НАс не оценивалось. Азитромицин (AZM) ограничивает нейровоспаление. Одна из задач нашего исследования – оценить влияние AZM на содержание miR в НАс.

**Цель работы.** Оценить содержание miR-let7b, miR-155 в НАс крыс в условиях длительной алкоголизации и при фармакологической коррекции AZM.

**Материалы и методы.** Моделирование алкоголизации выполнено путём внутривенного введения 20 %-го раствора этанола (2 г/кг) в течение 1 мес. Контрольной группе вводилась вода. Введение AZM (40 мг/кг; 160 мг/кг) осуществлялось внутривенно. Образцы мозга изымали на последние сутки алкоголизации и на 7-е сут. отмены алкоголя. РНК выделяли посредством Extract RNA. Полиаденилирование выполнено с помощью поли(А)-полимеразы E.coli. Обратная транскрипция выполнена с использованием «MMLV RT kit». ПЦР в реальном времени проводили в 10 мкл смеси, которая включала SYBR Green MIX и специфические праймеры. Данные были посчитаны методом 2 $\Delta\Delta$ Ct, статистически обработаны

**Результаты.** Длительная алкоголизация привела к снижению уровня miR-let7b в 1,71 раза. При этом содержа-

ние miR-155 повысилось в 1,41 раза. При отмене алкоголя на 7-е сут. отмечается повышение miR-let7b в 3,06 раза, miR-155 в 8,89 раза. При этом инъекции AZM снизили уровень miR-let7b и miR-155. Из литературы известно, что исследуемые miR имеют взаимосвязь с сигнальными путями toll-подобных рецепторов (TLR7 и TLR4). Результаты эксперимента показали снижение уровня мРНК TLR7 и TLR4.

**Заключение.** Хроническая алкоголизация изменяет уровень исследуемых нами молекул miR в NAc головного мозга крыс. Выполненные инъекции AZM снизили уровень miR-let7b и miR-155, а также мРНК ряда генов TLR-сигнализации. Дальнейшее изучение влияния AZM на молекулярные пути развития нейровоспалительного процесса может позволить найти мишени для фармакологической коррекции.

### ДОФАМИН ИЛИ СЕРОТОНИН? МОДУЛЯЦИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ АПИКАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ СО СТОРОНЫ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА У МОЛЛЮСКА *LYMNAEA STAGNALIS*

Шестипалова А. А.<sup>1,2,\*</sup>, Воронежская Е. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва

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

\*e-mail: anastasia4722@mail.ru

Апикальный орган (АО) является основной сенсорной структурой личинок многих беспозвоночных, так называемым “личиночным мозгом”. Сигналы от нейронов АО определяют комплексную реакцию зародыша, регулируя темпы развития, локомоторную активность, вступление в метаморфоз. Характерной чертой АО является наличие в его составе нейронов, содержащих моноамин серотонин (5-НТ). Однако в некоторых случаях в АО встречается и катехоламин дофамин (ДА). Моллюск большой прудовик – *Lymnaea stagnalis* – является уникальным объектом, для апикальных нейронов (АН) которого показана возможность наличия обоих моноаминов, с существенным преобладанием ДА. Целью нашей работы было исследовать соотношение моноаминов ДА и 5-НТ в апикальных нейронах *L. stagnalis* при повышении уровня серотонина в материнском организме.

Уровень 5-НТ в организме половозрелой улитки повышали фармакологически, методом инкубации в биохимическом предшественнике – 5-НТР. Соотношение моноаминов в АН определяли после иммунохимического маркирования 5-НТ и гистохимического выявления ДА методом формальдегид-глутаральдегидной конденсации. Наличие мРНК ферментов синтеза определяли ПЦР в реальном времени. Развитие и активность зародышей регистрировали под бинокляром.

Повышение уровня 5-НТ в материнском организме приводило к стойкому существенному повышению уровня 5-НТ (но не ДА) в АН и сопутствующему возрастанию экспрессии триптофангидроксилазы (лимитирующий фермент синтеза 5-НТ) у зародышей. Скорость вращения экспериментальных зародышей в яйце была в 1,6 раза выше, чем контрольных. Описанные эффекты не наблюдались при инкубации уже отложенных яйцевых коконов или яиц в 5-НТР. Уровень 5-НТ в зрелых ооцитах после инкубации взрослых особей в 5-НТР оставался неизменным.

Таким образом, мы впервые показали возможность модуляции нейромедиаторного состава апикальных моноаминергических нейронов зародыша со стороны материнского организма. Известно, что уровень 5-НТ в организме половозрелой улитки лабилен и отражает сезонные изменения, предыдущую моторную активность, стрессовые воздействия. Синтез 5-НТ нейронами АО обеспечивает ускоренное вращение зародыша в яйце, лучшее усвоение желтка и снабжение кислородом, а значит и повышенную выживаемость потомства. Обнаруженный нами эффект является частью адаптивного механизма, при котором 5-НТ служит связующим звеном между состоянием матери и фенотипом дифференцирующихся нейронов зародыша.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00375.

### ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПОВЕДЕНИЯ ЛИНИЙ КРЫС С КОНТРАСТНОЙ ВОЗБУДИМОСТЬЮ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ТЕСТЕ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ

Ширяева Н. В.\*, Вайдо А. И.

Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: nvvaido@mail.ru

С целью выявления половых различий сопоставляли поведение самцов и самок линий крыс ВП (высокий порог возбудимости) и НП (низкий порог возбудимости), селективированных по уровню возбудимости нервной системы, в классическом тесте (5 мин) принудительного плавания Порсолта. Эксперименты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах европейского сообщества (86/609ЕС). Фиксировали: 1) латентный период иммобильности – первого “зависания”; 2) число и время зависаний (пассивное плавание); 3) время активного плавания; 4) варианты ныряний: головой вниз и вертикально – на хвост; 5) ротацию; 6) груминг под водой. Нами было показано, что латентный период иммобильности у самок низковоозбудимой линии ВП выше ( $P \leq 0,05$ ) такового, как у самцов линии ВП, так и у самцов и самок высоковозбудимой линии НП. Время зависаний у них также было большим в сравнении с самцами той же линии, но не отличались от результатов крыс обоего пола линии НП. При этом, время активного плавания у самок линии ВП было достоверно ниже ( $P \leq 0,05$ ) по сравнению с самцами своей

линии крыс и не отличалось от самцов и самок противоположной линии крыс НП. При изучении актов–ныряния, оказалось, что самки обеих линий ныряют значительно реже самцов в каждой линии. При этом ныряние вертикальное–было выше у самцов по сравнению с самками в каждой линии. Ротация также была значительно выше у самцов обеих линий в сравнении с самками той же линии. Также было показано, что под водой в тесте занимаются грумингом только оба пола крыс высоковозбудимой линии НП. Обнаружено, что индекс депрессии был минимальным у самцов низковозбудимой линии крыс ВП (0.08) и максимальным у самцов противоположной высоковозбудимой линии НП (0.29). При этом у самок крыс низковозбудимой линии индекс депрессии был выше (0.19) по сравнению с самцами в линии, а у высоковозбудимых животных крыс линии НП выявлен противоположный результат: индекс депрессии был выше у самцов (0.15) в сравнении с самками крыс. Согласно полученным данным, вынужденное плавание у линий исследованных крыс с контрастной возбудимостью нервной системы имеет четкую поведенческую ритмическую картину, коррелирующую с уровнем возбудимости нервной системы животных, и может характеризовать возможности адаптивного поведения при использовании психофармакологии.

## Симпозиум Физиология крови

### РОЛЬ MORFO-FУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ТРОМБОЦИТОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Антропова И. П.<sup>1,2\*</sup>, Волокитина Е. А.<sup>1</sup>, Кутепов С. М.<sup>1</sup>, Тимофеев К. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Екатеринбург

<sup>2</sup> Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

\*e-mail: aip.hemo@mail.ru

Тромбоциты признаются первыми и основными активаторами репаративных процессов при повреждении тканей. Тромбоцит служит ключевой эффекторной клеткой, принимающей участие в регуляции иммунологических реакций и воспаления. Это обуславливает актуальность изучения механизмов регуляции функциональной активности тромбоцитов в процессе репарации костной ткани. Целью работы стало изучение особенностей ремоделирования перимплантной костной ткани кроликов в зависимости от морфофункциональных свойств тромбоцитов.

Исследование выполнено на 20 кроликах породы Шиншилла. После определения основных тромбоцитарных параметров и перевода их в балльную систему, животные были разделены в соответствии с количеством баллов на 2 группы: с высоким и низким тромбоцитарным потенциалом (ВТП и НТП соответственно). Кроликам проводилась хирургическая операция с имплантацией титанового стержня в области дистального эпиметафиза бедренной кости. Основные тромбоцитарные показатели определяли до операции, через 1 сутки и 8 недель после операции. Проводилось также определение маркера остеогенеза остеокальцина, гистологический анализ, морфологическая диагностика методом растровой электронной микроскопии, энергодисперсионный микроанализ.

Результаты. Исходно более высокие значения количества тромбоцитов, АДФ-индуцированной агрегации и содержания гранул в тромбоците, сохранялись в группе ВТП и в послеоперационном периоде. Анализ результатов иммуноферментного анализа выявил существенно более высокий уровень остеокальцина в крови у кроликов группы ВТП по сравнению с группой НТП. Гистологический анализ показал, что остеогенез в послеоперационном периоде более эффективен в группе ВТП. Растровая электронная микроскопия определила, что в группе ВТП в перимплантной кости выше концентрация Са и Са/Р отношение. Исследование механических свойств показало, что в группе ВТП максимальная нагрузка, которую выдерживала костная ткань значительно выше, чем в группе НТП, но показатель эластичности не имел существенных различий между группами.

Заключение. Исходный морфофункциональный потенциал тромбоцитов оказывает существенное влияние на восстановление костной ткани. Морфофункциональные особенности тромбоцитов необходимо учитывать для определения перспектив их эффективности в регенераторном процессе и при использовании тромбоцитарных продуктов.

*Финансовая поддержка: государственное задание № 121031900054-8.*

### ОЦЕНКА ТРОМБОТИЧЕСКОГО РИСКА ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В СРАВНЕНИИ С ФИБРИН-МОНОМЕРОМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Вдовин В. М.<sup>1,\*</sup>, Момот А. П.<sup>2,1</sup>, Шахматов И. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

<sup>2</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», г. Барнаул

\*e-mail: erytrab@gmail.com

Кровопотеря является одной из ведущих причин гибели пациентов после тяжелых травм, оперативного вмешательства или акушерской патологии. В настоящее время в клинической практике доступен целый спектр системных гемостатических средств. Однако, применение ряда таких препаратов сопряжено с риском развития венозных

или артериальных тромбозов, в связи с возможным избыточным нарастанием гемостатического потенциала. Ранее нами был показан выраженный кровоостанавливающий эффект системного введения малой дозы фибрин-мономера (ФМ) (Момот и соавт., 2019). Целью настоящего исследования явилась оценка тромботического риска применения системных гемостатиков, в сравнении с препаратом фибрин-мономера при индуцированной коагулопатии. Исследования выполнены на кроликах породы Шиншилла на фоне гипокоагуляции, обусловленной приемом варфарина («*per os*») в дозе 0,4-0,5 мг/кг/сут., на протяжении 14 дней) или дабигатрана этексилата («*per os*») в разовой дозе 15-20 мг/кг). Протромботический эффект оценивался после внутривенного (в/в) введения концентрата факторов протромбинового комплекса (КФПК) (в разовой дозе 40 МЕ/кг) или рекомбинантного фактора VIIa (rFVIIa) (270 мкг/кг), в сравнении с в/в применением ФМ (в разовой дозе 0,25 мг/кг). Оценивали показатели системы гемостаза, тромбоэластометрии (ТЭМ) и калиброванной тромбографии (КТ). Было установлено, что КФПК реверсировал эффекты варфарина (по данным МНО), при этом приводил к сверхкомпенсированному усилению плотностных характеристик сгустка крови (ТЭМ), наряду с избыточным усилением генерации тромбина (КТ). У животных, получавших дабигатран, введение КФПК или rFVIIa также сопровождалось нарастанием тромбогенных свойств крови. В случае с КФПК наблюдалось увеличение уровня D-димера, а при применении rFVIIa – усиление плотностных характеристик сгустка (ТЭМ). Напротив, использование ФМ не приводило к таким изменениям в системе гемостаза. Следовательно, ФМ в сравнении с КФПК и rFVIIa, более безопасен с позиции риска возникновения внутрисосудистого тромбообразования.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 18-415-220001.*

### **РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ В РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ГЕНЕРАЦИИ ИСТОЧНИКА ФОТОАКТИВАЦИИ**

Гришачева Т.Г.<sup>1,\*</sup>, Гурылева А.В.<sup>2</sup>, Мачихин А.С.<sup>2</sup>, Чефу С.Г.<sup>1</sup>, Петрищев Н.Н.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*ФГБУН Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, г. Москва*

\*e-mail: tgrishacheva@gmail.com

Фотодинамическое воздействие на сосуды происходит во время фотоактивации молекул фотосенсибилизатора (ФС), накопившихся в клетках эндотелия, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) и последующему перекисному окислению липидов. При непрерывной генерации фотоактивации происходит быстрое истощение тканей молекулярным кислородом, что может снижать эффективность проведения фотодинамической терапии (ФДТ).

В литературе имеются исследования о повышении эффективности ФДТ за счет импульсной генерации, однако имеются и данные, в которых показано снижение цитотоксического действия в импульсном режиме. Убедительных доказательств преимущества использования импульсного режима генерации нет. На сегодняшний день существуют различные методы исследования МЦР в коже: лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), лазерная спектроскопия, оптическая когерентная томография и др. Одним из современных методов регистрации параметров МЦР является видеокапилляроскопия, которая позволяет следить за ранними изменениями в капиллярном русле, в том числе во время фотоактивации.

Цель исследования – изучение ранних изменений микроциркуляции при фотодинамическом воздействии в разных режимах лазерного излучения с помощью видеокапилляроскопии.

Фотодинамическое воздействие проводилось на наркотизированных крысах сток Вистар через 3 часа после внутривенного введения Радахлорина (Радафарма) (5 мг/кг). Фотоактивация с помощью лазерного аппарата с длиной волны 662 нм Алод (Алком медика) в непрерывном режиме: 15 мВт/см<sup>2</sup>, экспозиция – 1,5 мин; в импульсном: 15 мВт/см<sup>2</sup>, длительность импульса – 10 с, интервал между импульсами – 10 с, экспозиция – 3 мин. Плотность энергии в обеих группах – 1,35 Дж/см<sup>2</sup>. Регистрацию капиллярного кровотока проводили с помощью видеокапилляроскопа (НТЦ УП РАН) и ЛДФ (Transonic Systems Inc., BLF21).

Зарегистрировано полное прекращение кровотока в импульсном режиме еще во время лазерной экспозиции при наборе 1 Дж/см<sup>2</sup>, тогда как в непрерывном режиме тот же эффект наблюдался в среднем после полного набора дозы 1,35 Дж/см<sup>2</sup>. Восстановление кровотока в каждом эксперименте в импульсном режиме происходило раньше, чем в непрерывном режиме. Обнаружены незначительные отличия между данными, полученными с помощью видеокапилляроскопии и ЛДФ, что, предположительно, связано с разной глубиной зондирования этих двух методов исследования.

*Исследование выполнено в рамках Государственного задания НТЦ УП РАН (проект FFNS-2022-0010).*

**ЛИГАНД РЕЦЕПТОРОВ СИГМА-1 BD-1063 ПОДАВЛЯЕТ  $Ca^{2+}$ -ОТВЕТЫ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ МОЛИКСАНОМ В МАКРОФАГАХ**

Миленина Л. С.<sup>1,\*</sup>, Крутецкая З. И.<sup>1</sup>, Антонов В. Г.<sup>2</sup>, Крутецкая Н. И.<sup>1</sup>, Бадюлина В. И.<sup>1</sup>, Симонян А. О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: l.milenina@spbu.ru

**Введение.** Рецепторы сигма-1 – повсеместные многофункциональные лигандрегулируемые молекулярные шапероны в мембране эндоплазматического ретикулума, имеющие уникальную историю, структуру и фармакологический профиль. Выполняя функции шаперонов, рецепторы сигма-1 модулируют широкий спектр клеточных процессов в норме и патологии, включая процессы  $Ca^{2+}$ -сигнализации. Фармакологический аналог окисленного глутатиона препарат моликсан® («ФАРМА-ВАМ», Санкт-Петербург) используется как иммуномодулятор и цитопротектор в комплексной терапии бактериальных, вирусных и онкологических заболеваний. Клинические исследования показали, что моликсан эффективен в профилактике и лечении коронавирусной инфекции COVID-19. Приводит к более быстрому регрессу тяжести заболевания в более легкую форму. Ранее нами было впервые показано, что моликсан увеличивает внутриклеточную концентрацию  $Ca^{2+}$ ,  $[Ca^{2+}]_i$ , вызывая мобилизацию  $Ca^{2+}$  из  $Ca^{2+}$ -депо и последующий депозависимый вход  $Ca^{2+}$  в перитонеальные макрофаги крысы. Для выявления участия рецепторов сигма-1 в регуляции процессов  $Ca^{2+}$ -сигнализации в макрофагах, исследовали влияние антагониста рецепторов сигма-1, соединения BD-1063, на  $Ca^{2+}$ -ответы, вызываемые моликсаном в перитонеальных макрофагах крысы.

**Методы исследования.** Эксперименты проводили на культивируемых резидентных перитонеальных макрофагах крыс линии Wistar на автоматизированной установке для измерения  $[Ca^{2+}]_i$  на базе флуоресцентного микроскопа Leica DM 4000B (Leica Microsystems, Германия). Для измерения  $[Ca^{2+}]_i$  использовали флуоресцентный зонд Fura-2AM (Sigma-Aldrich, США).

**Результаты и заключение.** Обнаружено, что преинкубация макрофагов с 60 мкМ BD-1063 в течение 40 мин до введения 100 мкг/мл моликсана приводит к значительному подавлению как мобилизации  $Ca^{2+}$  из  $Ca^{2+}$ -депо (на  $50.8 \pm 9.3\%$ ,  $n = 7$ ;  $P < 0.05$ ), так и последующего депозависимого входа  $Ca^{2+}$  в клетки (на  $54.0 \pm 10.1\%$ ,  $n = 7$ ,  $P < 0.05$ ), индуцируемых моликсаном. Показано также, что добавление 60 мкМ BD-1063 на фоне развившегося входа  $Ca^{2+}$ , индуцированного моликсаном, вызывает значительное (на  $63.1 \pm 8.5\%$ ,  $n = 12$ ;  $P < 0.05$ ) подавление депозависимого входа  $Ca^{2+}$  в макрофаги. Полученные данные свидетельствуют об участии рецепторов сигма-1 в комплексном сигнальном каскаде, вызываемом моликсаном и приводящем к увеличению  $[Ca^{2+}]_i$  в макрофагах, а также об участии сигма-1 рецепторов в регуляции депозависимого входа  $Ca^{2+}$  в макрофагах.

*Финансовая поддержка: Договор СПбГУ на выполнение научно-исследовательских работ № 05/03 от 12.03.2020.*

**СРАВНЕНИЕ НЕКРОЗА И АПОПТОЗА У ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА**

Мишуков А. А.<sup>1,\*</sup>, Обыденный С. И.<sup>1,2</sup>, Подоплелова Н. А.<sup>1,2</sup>, Гарсон Дасгупта А. К.<sup>1</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,2,3</sup>,  
Пантелеев М. А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Центр Теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: artem.mishukov1999@gmail.com

В тромбоцитах реализуется два варианта регулируемой клеточной гибели: mPTP-движимый некроз и апоптоз, и роль данных типов гибели в норме и при патологии могут отличаться. Есть основания предполагать, что апоптоз отвечает за клиренс тромбоцитов, в том числе после переливания тромбоконцентрата. В то же время к некрозу приводит активация тромбоцитов физиологическими агонистами. Идентификация пути гибели тромбоцитов может быть важна не только для понимания фундаментальных основ клеточной смерти, но также для сугубо прикладных задач таких, как увеличение сроков хранения тромбоконцентратов и помощь пациентам с тромбоцитопениями, вызванными ускоренным клиренсом тромбоцитов. Мы провели сравнительный анализ развития процессов и морфофункциональную диагностику погибших тромбоцитов для выявления специфических маркеров апоптоза и некроза у тромбоцитов.

В работе использовались методы проточной цитометрии, конфокальной и электронной микроскопии. В качестве индуктора некроза у тромбоцитов использовался тромбин, в качестве индуктора апоптоза – ингибитор белка Bcl-XL АВТ-737.

Было показано, что по ряду параметров таких, как морфологические особенности, способность связывать белки свертывания крови и участвовать в прокоагулянтных реакциях тромбоциты, полученные в результате апоптоза и в результате некроза при сильной активации физиологическими агонистами, не отличаются. Однако, апоптотические тромбоциты не имеют на своей поверхности альфа-гранулярных белков таких, как р-селектин, фибриноген, фактор Виллебранда и др. Это указывает на то, что в процессе апоптоза в отличие от некроза не происходит

высвобождение альфа-гранул. Исследование кинетики развития процессов гибели тромбоцитов методом проточной цитометрии и конфокальной микроскопии указывают на то, что некроз и апоптоз тромбоцитов реализуются через деполяризацию митохондрий, после которой происходит резкое повышение концентрации внутриклеточного кальция с последующей экстернализацией фосфатидилсерина, разрушением цитоскелета и потерей интактности плазматической мембраны. Отсутствие колебаний концентрации внутриклеточного кальция, предшествующих деполяризации митохондрий, является ключевым отличием между некрозом и апоптозом тромбоцитов.

Таким образом, апоптоз тромбоцитов, запущенный при помощи АВТ-737, более медленный процесс, чем некроз под воздействием тромбина. В конечной точке мертвые тромбоциты отличаются по наличию или отсутствию связанных с мембраной альфа-гранулярных белков.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-74-00057.*

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ТРОМБОЦИТОВ В ГЕМОСТАЗЕ И ТРОМБОЗЕ**

Пантелеев М. А.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: mapanteleev@yandex.ru

Система гемостаза человека – одна из ключевых физиологических защитных систем крови, отвечающая за остановку кровотечения при ранениях, а также вовлеченная в регуляцию проницаемости сосудистой стенки, иммунный ответ, регенерацию поврежденных тканей и ангиогенез. В центре этой системы находится взаимодействие двух звеньев, клеточного (представленного тромбоцитами) и гуморального/плазменного (каскад свертывания крови). Главным элементом этих взаимодействий являются так называемые мембранно-зависимые реакции свертывания, которые протекают на поверхности прокоагулянтной субпопуляции активированных тромбоцитов. Однако, механизмы формирования, свойства и физиологическая роль прокоагулянтных тромбоцитов остаются во многом загадочными. Наш коллектив исследовал эти процессы *in silico* с помощью компьютерного моделирования, *in vitro* на образцах крови здоровых доноров и пациентов с генетическими дефектами функции тромбоцитов с помощью конфокальной и STORM микроскопии, проточной цитометрии, методов клеточной биологии и ферментативной кинетики, а также *in vivo* в экспериментальных моделях артериального тромбоза на мышах с помощью интравитальной флуоресцентной микроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии. Полученные результаты указывают на то, что прокоагулянтные тромбоциты формируются в результате запрограммированной смерти по типу митохондриального некроза, связанного с перегрузкой кальцием при сильной активации; при этом вероятность смерти тромбоцита резко повышается, если он имеет менее 4 митохондрий. Специальный механизм агрегации прокоагулянтных тромбоцитов позволяет их перераспределение внутри тромба в процессе тромбообразования, управляя пространственной организацией фибринового сгустка. Помимо ускорения реакций свертывания, тромбоциты играют критическую роль в защите процессов свертывания крови от потока, т.к. скорости сдвига на границе раны достигают  $10^4 \text{ c}^{-1}$  и выше. Индукция апоптоза в тромбоцитах также ведет к появлению прокоагулянтной активности, однако апоптотические тромбоциты практически не способны к адгезии и агрегации. Совокупность данных позволяет предложить новую картину физиологии гемостатического ответа и возможные мишени для терапевтического воздействия, отличающие гемостаз от тромбоза.

*Поддержано грантом Российского научного фонда № 23-74-00057.*

## **ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПТИЦ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Присный А. А.\*

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

\*e-mail: andreypriusny@gmail.com

Кровотворные органы крайне восприимчивы к приему лекарственных препаратов, при этом выявленная картина изменений показателей периферической крови позволяет судить о защитных возможностях организма. В различные периоды функционального напряжения физиологическое состояние птиц можно контролировать путем исследования крови, способной реагировать на внутренние и внешние раздражители. Несмотря на частую применяемость ряда противомикробных лекарственных средств в промышленном птицеводстве, влияние отдельных фармакологических групп на физиологические показатели, в том числе на течение фагоцитарной реакции у птиц является недостаточно изученным.

Осуществлено исследование гематологических показателей крови цыплят и утят, получавших препараты группы фторхинолонов в дозе 200 мг/л на протяжении 10 суток. Отбор крови во всех подопытных группах проводили на

1, 3, 5, 7 и 9 сутки после отмены препаратов. Влияние фторхинолонов на течение фагоцитарной реакции было исследовано *in vitro*, с применением культур *Staphylococcus aureus* и *Saccharomyces cerevisiae*. Статистический анализ результатов экспериментов проведен с применением U-критерия Манна-Уитни для 5 % уровня значимости

В результате исследования выявлен некоторый компенсаторный рост количества эритроцитов, что на фоне падения содержания гемоглобина способствовало достоверному уменьшению значений цветного показателя, это в свою очередь, свидетельствует о присутствии в крови эритроцитов с низкой концентрацией гемоглобина. Наиболее чувствительными компонентами лейкоцитарной системы к антимикробным препаратам группы фторхинолонов являются лимфоциты и базофилы. Изменения показателей фагоцитоза после инкубации с *S. cerevisiae* вызваны применением моксифлоксацина, левофлоксацина и энрофлоксацина. Энрофлоксацин и моксифлоксацин оказали существенное влияние на течение фагоцитарной реакции псевдоэозинофилов при инкубации с культурой *St. aureus* в сравнении с остальными фторхинолонами, что особенно проявилось на третьи и пятые сутки после отмены препаратов.

В целом, установлено, что воздействие антимикробных препаратов группы фторхинолонов на систему крови птиц не имеет однозначных последствий.

### ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ТРОМБОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ КЛЕТОК

Свешникова А. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Шамова Е. В.<sup>3</sup>, Колесникова И. С.<sup>1</sup>, Ивановская Е. В.<sup>1</sup>, Мишуков А. А.<sup>1</sup>, Болдова А. Е.<sup>1</sup>, Трахтман П. Е.<sup>2</sup>, Пантелеев М. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, г. Москва

<sup>3</sup>Институт биофизики и клеточной инженерии НАНБ, г. Минск, Беларусь

\*e-mail: a.sveshnikova@physics.msu.ru

Клетки тканей многоклеточного организма находятся в постоянном контакте с окружением, от которого они получают сигналы о продолжении жизнедеятельности, в том числе белки – факторы роста, стимулирующие их пролиферацию. Тромбоциты – клетки крови, ответственные за образование тромбов при повреждении сосуда. Известно, что в тромбоцитах содержится множество гранул, содержащих факторы роста и адгезионные молекулы и секретируемых при тромбообразовании. В норме тромбоцитарные факторы роста необходимы для успешного заживления раны и репарации ткани. Однако, при сосудистых опухолях активация тромбоцитов в районе опухоли приводит к стимуляции ее роста. Целью настоящей работы было исследование влияния тромбоцитарных факторов роста на пролиферацию клеточных культур тканей человека: MCF-7, SiHa, SH-SY5Y, EA.hy926, OKP-GS и фибробласты кожи. Культивирование клеток проводилось по рекомендованным для них протоколам с добавлением к базальной среде следующих растворов: а) фетальная бычья сыворотка; б) лизат стандартного тромбоконцентрата человека; в) сыворотка стандартного тромбоконцентрата человека; г) фракция раствора (б) с размером менее 50 кДа; д) фракция раствора (в) с размером менее 50 кДа. Оценка пролиферации клеток проводилась проточной цитофлуориметрией. Все исследуемые культуры успешно пролиферировали в присутствии 5-10 % (vol.) растворов (а)-(в), при этом как в скорости пролиферации, так и в морфологии клеток не наблюдалось значимых отличий между используемыми растворами. Пролиферация культур MCF-7 и SiHa в присутствии 10 % (vol.) растворов (г) или (д) происходила со скоростью в 2-5 раз меньше таковой для растворов (а)-(в). Пролиферация остальных культур в присутствии растворов (г) или (д) не наблюдалась. Все клетки, культивируемые в присутствии растворов (г) или (д), имели морфологические признаки сниженной адгезии к поверхности, поэтому было проведено исследование пролиферации в присутствии адгезионных агентов (коллаген I или III типа, фибриноген, фибронектин) в растворе (г) или (д). Только добавление фибронектина незначительно увеличило скорость пролиферации MCF-7 и SiHa. Таким образом, факторы роста тромбоцитарного происхождения обеспечивают достаточное окружение для нормальной пролиферации клеток человека, однако, ключевым составляющим является неидентифицированный компонент с размером более 50 кДа.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-45-10039 и № Б-23 РНФ-162.*

### ГАЗОМЕДИАТОРЫ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Тихомирова И. А.<sup>1,\*</sup>, Муравьев А. В.<sup>1</sup>, Петроченко Е. П.<sup>1</sup>, Лемехова В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль

<sup>2</sup>Областная клиническая онкологическая больница, г. Ярославль

\*e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

**Введение.** Газомедиаторы – малые короткоживущие газовые молекулы, которые синтезируются в организме человека и благодаря прекрасной растворимости в липидах, легко проникают через клеточную мембрану, реализуя сигнальные и регуляторные эффекты. К настоящему времени накоплены убедительные свидетельства в пользу важ-

ной роли газомедиаторов (оксида азота, сероводорода) в регуляции функционирования сердца и сосудистой системы в норме и при патологии, их влияние на реологические и коагуляционные свойства крови изучено недостаточно.

**Методы исследования.** Исследование выполнено на венозной крови практически здоровых лиц (n=34), пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи (n=25) и колоректальным раком (n=28). Вязкость крови измеряли с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США). Деформируемость и агрегацию эритроцитов определяли с помощью системы RheoScan D300 (Южная Корея). Параметры тромбоцитарного гемостаза оценивали с помощью лазерного анализатора агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 «Биола» (Москва, ООО НПФ «Биола»). Процесс свертывания цельной крови исследовали методом низкочастотной пьезотромбоэластографии (НПТЭГ) с помощью программно-аппаратного комплекса АРП-01М «МЕДНОРД» (г. Томск). Влияние NO и H<sub>2</sub>S оценивали с использованием их доноров натрия нитропрусида, Spermine NONOate, NaHS и GYY4137. Содержание H<sub>2</sub>S и метаболитов NO в плазме крови определяли фотометрическим методом.

**Результаты.** В плазме крови пациентов со ЗНО зафиксирован выраженный рост уровня H<sub>2</sub>S (на 39,3 %, p<0,05) и уменьшение суммарной концентрации нитратов и нитритов (NOx) на 32 %, p<0,05 в сравнении с нормой. Сниженное содержание метаболитов NOx у пациентов может быть обусловлено их повышенным расходом в иммунных реакциях при ЗНО. При разных формах ЗНО зафиксирована повышенная экспрессия H<sub>2</sub>S-продуцирующих энзимов (CBS, CSE и 3-MST) в клетках опухоли, что свидетельствует о системном эффекте повышенной продукции H<sub>2</sub>S. Отмечено снижение интенсивности контактной коагуляции и полимеризационного этапа свертывания крови в присутствии доноров газомедиаторов и изменение агрегатных свойств клеток крови (тромбоцитов и эритроцитов).

**Заключение.** В условиях злокачественного роста опухоли отмечены существенные изменения метаболизма NO и H<sub>2</sub>S. Вклад H<sub>2</sub>S и NO в регуляцию периферического кровотока (который возрастает при ЗНО) подтверждается выявленными корреляционными взаимосвязями уровня этих газомедиаторов в плазме крови с показателями свертывания крови и ее реологическими свойствами.

## Постерная секция: Физиология крови

### ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОСМОТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ БЕЛКОВ В СОСТАВЕ АНОДНОЙ ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ У АТЛАНТИЧЕСКОЙ ТРЕСКИ *GADUS MORHUA*

Базарова З.М.<sup>1,\*</sup>, Андреева А.М.<sup>1</sup>, Торопыгин И.Ю.<sup>1,2</sup>, Васильев А.С.<sup>1</sup>, Федоров Р.А.<sup>1</sup>, Ламаш Н.Е.<sup>1,3</sup>, Гарина Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН, п. Борок

<sup>2</sup>Институт Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, г. Москва

<sup>3</sup>ННЦ морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, г. Владивосток

\*e-mail: zinaidabazarova1999@gmail.com

Согласно «безальбуминовой» гипотезе капиллярного обмена, разработанной на карповых рыбах, функцию альбумина, «потерянного» значительной частью Teleostei в ходе 3<sup>й</sup> полногеномной дупликации, взяли на себя множественные осмотически активные белки (ОАБ) разных функциональных классов (Andreeva, 2020, 2021).

Цель работы – протестировать гипотезу на примере атлантической трески *Gadus morhua*: идентифицировать ОАБ в сыворотке крови и оценить их функциональное разнообразие. Для решения задач использовали методы электрофореза, MALDI, аннотации Gene Ontology (GO) и критерии поиска ОАБ – молекулярная масса (Mr) не выше 80 kDa, высокий электроотрицательный потенциал (оценивали по электрофоретической подвижности Rf) и высокое суммарное относительное содержание (OC); для определения границ фракции из ОАБ на диск- и 2Д-SDS-PAGE (I направление диск-E) использовали «навигатор» трансферрин (Andreeva et al., 2023). Для расчета Mr и OC использовали ПП ONE-Dscan, Ver 1.31 (Scananalytic Inc.).

Результаты показали наличие в анодной фракции сыворотки 27 ОАБ. Анализ GO показал доминирование среди них внеклеточных белков – аполипопротеина А-I, гемопексина (белок тепловой акклимации «warm temperature acclimated 65 kDa protein» или Wap65), ингибиторов протеиназ Inh (alpha-2-HS-glycoprotein-like, fetuin-B-like, kininogen-1-like, alpha-1-antitrypsin homolog). По OC им уступали внутриклеточные белки (beta-Ala-His дипептидаза, низкомолекулярные фрагменты N-цепи сократительного белка миозина, коактозин-подобный белок). По молекулярной функции белки дифференцировались на 4, по биологическим процессам – на 8 групп. Величины Rf ОАБ в диск-E были сопоставимы с Rf ЧСА (1.0): 1.1 для Wap65 и 1.15 для Inh. OC всех ОАБ в сыворотке составило 51.2±6.5 %, что сопоставимо с OC ЧСА в плазме Mammalia (~60 %).

Результаты работы подтверждают положения «безальбуминовой» гипотезы. Подобно карповым, в крови трески обнаружены множественные белки разных функциональных классов, соответствующие критериям осмотической активности. В то же время, у трески список ОАБ шире, чем у карповых рыб за счет изоформ ApoA-I, ингибиторов протеиназ, внутриклеточных белков мышечного комплекса и внутриклеточных белков. И у трески, и у карповых, в зоне ОА преобладают белки, участвующие в транспорте и иммунной защите (гемопексины, ApoA-I, гидролазы и ингибиторы протеиназ).

Работа выполнена в рамках государственного задания, тема № 121050500046-8.



**ПОВЫШЕНИЕ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПРИЁМОМ ПАНТОГЕМАТОГЕНА**

Блажко А. А.\*, Шахматов И. И.

*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул*

\*e-mail: Blazhko\_1990@mail.ru

Физическая нагрузка высокой интенсивности и продолжительности может приводить к развитию в организме реакций дистресса. Такие дезадаптивные реакции при стрессорном воздействии со стороны системы гемостаза и микроциркуляторного русла проявляется в виде повышения риска тромбообразования с развитием состояния тромботической готовности. Для того, чтобы минимизировать тромботические осложнения при стрессе в виде интенсивной нагрузки необходимо увеличивать стрессоустойчивость организма и системы гемостаза либо многократными тренировками, либо предварительным курсовым приёмом адаптагенов, например, продуктов пантового оленеводства.

Исследовали показатели системы гемостаза и микроциркуляторного русла у 60 крыс-самцов линии Вистар, подверженных навязанному бегу в тредбане со скоростью 6-8 м/мин в течение 8-и часов (контрольная группа), подверженных такой же нагрузке, но с предварительным ежедневным приёмом пантогематогена в течение месяца (экспериментальная группа), показатели сравнивали с интактными животными, принимавшими воду и не испытывающими стрессорное воздействие в виде физической нагрузки. В качестве адаптогена использовался концентрат «Пантогематоген (Любяньгем)», запатентованный ФГБНУ «Федеральный Алтайский научный центр агробиотехнологий» (г. Барнаул).

Предварительный курсовой приём пантогематогена при стрессорном воздействии физической нагрузкой предотвращал развитие маркеров тромбообразования, выявленных у крыс контрольной группы после тренировки без приёма адаптогена, таких как: тромбоцитопения и увеличение агрегационной функции тромбоцитов, гипофибриногенемия на фоне роста растворимых фибрин-мономерных комплексов. Предварительный приём продуктов пантового оленеводства препятствовал снижению фибринолитического и антикоагулянтного потенциала крови, ликвидировал признаки нарушения микроциркуляции: повышение вязкости крови и снижение продукции оксида азота эндотелиальными клетками. Такое адаптивное воздействие приёма продуктов пантооленеводства, возможно, связано с наличием в составе крови марала активных пептидов, цитокинов, активирующих сосудистую стенку, что приводит к усилению выработки ей оксида азота, тканевого активатора плазминогена (t-РА) и других факторов, препятствующих образованию тромба.

Таким образом, курсовой предварительный месячный приём продуктов пантового оленеводства устраняет риск развития тромбообразования у экспериментальных животных при интенсивной 8-часовой тренировке, повышая стрессоустойчивость организма.

**ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

Быков Г. А.<sup>1,2,\*</sup>, Пантелеев М. А.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва*

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

<sup>3</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва*

\*e-mail: bygeoall@yahoo.com

Нарушения целостности кровеносной системы ведут к системной кровопотере и локальному нарушению кровоснабжения. За сохранение жидкого состояния крови, поддержание целостности стенок кровеносных сосудов и остановку кровотечений в организме человека отвечает система гемостаза. Она состоит из клеточного звена (тромбоцитов, образующих агрегаты) и плазменного свертывания (биохимической системы, преобразующей плазму крови в гель). Критическим регулятором системы является поток: он регулирует адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, определяет локальные концентрации факторов свертывания внутри и вне тромба. Но, реологические условия работы системы гемостаза плохо изучены. Нашей целью было определить, как распространяются по кровеносной системе изменения потока при проколе срединной локтевой вены, и как меняются локальные реологические условия в зависимости от степени повреждения. Построена математическая модель, описывающая распределение потоков и давлений по венозной системе руки человека. Интактные сосуды модели – недеформируемые цилиндры, кровь – вязкая Ньютоновская жидкость. Её движение по интактным сосудам рассматривалось в одномерном пространстве, а движение в повреждённом сосуде моделировалось в трёхмерном пространстве. На основании уравнений Пуазейля, Навье-Стокса, непрерывности и экспериментальных данных о размерах сосудов, была построена и численно решалась система алгебраических и дифференциальных уравнений в частных производных для полей потоков, давлений и скоростей. При проколе срединной локтевой вены давления на её концах падают с ростом радиуса прокола (до 42% по сравнению с интактной системой). Давления в остальных узлах системы падают не

более чем на 1 %. Увеличивается приток крови (до 74 %) из подводящих сосудов, уменьшается отток из отводящих сосудов до полной остановки потока и изменения его направления (до 18 % исходного значения). Изменения потоков не распространяются на глубокие вены (эффекты менее 0,6 %). При увеличении радиуса раны объём кровопотери возрастает. Скорость сдвига на краю раны возрастает при росте радиуса до 300 мкм и достигает величины порядка  $10^5 \text{ с}^{-1}$ , после чего падает. Из-за высокого градиента давления в области раны формируется регион с экстремальным значением скорости сдвига. Для больших ранений (более 300 мкм) значение потока крови через рану определяется сопротивлением подводящих сосудов. Для маленьких или заживающих ран (менее 300 мкм) кровопотеря определяется только сопротивлением самой раны.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-74-00057.*

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ БЕРЕМЕННЫХ

Власова Т. И. \*, Шишканова Т. И., Трофимов В. А., Шутов М. В.

*ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск*

\*e-mail: v.t.i@bk.ru

**Введение.** В настоящее время остается открытым вопрос роли генетических аспектов в патогенезе гипертензивного расстройства беременности – преэклампсии (ПЭ).

**Методы исследования.** Проведено проспективное исследование 173 пациенток с одноплодной беременностью в сроке гестации 22-41 неделя, родоразрешенных в перинатальном центре Республики Мордовия. Группы исследования: первая (n=63) – беременные с умеренной ПЭ; вторая (n=58) – беременные с тяжелой ПЭ; группа контроля (n=52) – пациентки с физиологической беременностью. Проведена оценка показателей гемостазиограммы и тромбоэластографии (ТЭГ). С целью исследования некоторых генов тромбоцитарных интегринов и фибриногена применен метод ПЦР-диагностики.

**Результаты исследования.** При умеренной ПЭ регистрировали повышение протромбогенного потенциала крови относительно контроля с появлением признаков коагулопатии потребления: укорочение АЧТВ и протромбинового времени на 17,52 и 17,65 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, увеличение фибриногена крови на 7,94 % ( $p < 0,05$ ), уменьшение антитромбина III на 11,10 % ( $p < 0,05$ ), снижение количества тромбоцитов на 15,11 % ( $p < 0,05$ ). Данные ТЭГ: увеличение показателей  $\alpha$ -угла, максимальной амплитуды и прочности сгустка на 25,26, 15,17 и 30,72 % ( $p < 0,05$ ) соответственно на фоне укорочения времени реакции и образования сгустка на 13,11 и 31,79 % ( $p < 0,05$ ) соответственно по сравнению с группой контроля. При тяжелом течении ПЭ аналогичные изменения всех вышеуказанных показателей были более выражены. Оценка полиморфизма генов тромбоцитарных интегринов и фибриногена у беременных с ПЭ: распространение мутантного аллеля С гена ITGB3 (T1565C) отмечено в 17,3, 39,7 и 62,9 % ( $\chi^2=22,8$ ,  $p < 0,001$ ) случаев соответственно в контроле, первой и второй группах; аллеля Т гена ITGA2 (C807T) – в 9,6, 31,0 и 56,9 % ( $\chi^2=27,9$ ,  $p < 0,001$ ) случаев соответственно; аллеля А гена FGB (G(-455)A) – 7,7, 33,3 и 60,3 % случаев соответственно ( $\chi^2=33,6$ ,  $p < 0,001$ ). Гомозиготные варианты носительства мутантных аллелей в группе беременных с тяжелой ПЭ встречались достоверно чаще.

**Заключение.** Для ПЭ характерно значительное повышение протромбогенного потенциала крови, что сопряжено со степенью тяжести данного гипертензивного расстройства беременности. Вышеуказанные компоненты патогенеза ПЭ ассоциированы с высоким распространением мутантных вариантов генов тромбоцитарных интегринов и фибриногена, что является дополнительным фактором риска неблагоприятных исходов беременности.

## ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ГЕМОЛИМФЫ *BLAPTICA DUBIA*

Гребцова Е. А. \*, Присный А. А.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород*

\*e-mail: grebtsova\_e@bsu.edu.ru

**Введение.** Отсутствие единых цитохимических тестов для классификации гемоцитов, а также разнообразие клеток у представителей различных отрядов насекомых приводит к затруднениям в идентификации и определении роли отдельных гемоцитарных типов. Анализ клеточного состава гемолимфы на разных этапах развития насекомого, особенно в такой уязвимый период как линька, позволяет увидеть более полную картину.

**Методы.** Исследованы гемоциты вида *Blaptica dubia*. Описаны данные по насекомым, прошедшим 4 линьки, а также имаго. Изучение нативных клеток, инкубированных в изотоническом растворе, проводили с помощью микроскопа Nikon Digital Eclipse Ti-E. Измерены линейные параметры гемоцитов и их структур: диаметр клеток, ядер, гранул; рассчитано ядерно-цитоплазматическое отношение. Измерения осуществляли с помощью программного обеспечения NIS-Elements. Второй этап связан с проведением цитохимических тестов. Выявление лизосом в гемоцитах проводили с помощью нейтрального красного красителя. Тест с альциановым синим при pH 1,0 позволил выявить высокосульфатированные мукополисахариды в содержимом гранул сферулоцитов.

**Результаты.** Гемоциты имаго *B. dubia* представлены семью типами: прогемоциты (Pr), плазмоциты (Pl), гранулоциты (Gr), сферулоциты (Sph), вермициты (Ver), коагулоциты (Co), серповидные клетки (Cr). Максимальное количество Pr зафиксировано у нимф 1 возраста (23,8%), которое постепенно снижается и не превышает 7% у имаго. Доля Pl у особей всех возрастов находится в пределах 10-13%. Количество Gr растет с 18,3% до 33,8%. Заметное увеличение их числа зафиксировано после второй линьки.

Доля Sph наоборот имеет тенденцию плавно снижаться с 34,8% у нимф 1 возраста до 25,6% у имаго. Максимальное содержание этих клеток зафиксировано в первые сутки после линьки. Количество Ver находится в пределах 6,5-9%, однако данный гемоцитарный тип отмечен не у всех особей. По всей видимости, это одна из форм плазмоцитов. Коагулоциты – самый немногочисленный и нестабильный тип клеток, их доля не превышает 7,7% у насекомых любого возраста. Серповидные клетки – уникальный гемоцитарный тип, ранее описанный только у *Gromphdorhina portentosa* (Гребцова, 2017). Их доля в гемолимфе насекомых любого возраста редко достигает 7%. Регулярный контроль гемоцитарного состава позволил установить наличие промежуточных форм клеток, которые имеют и признаки сферулоцитов, и признаки серповидных клеток. В этой работе нам впервые удалось установить происхождение Cr от Sph благодаря тесту на сульфатированные мукополисахариды.

### РАЗРАБОТКА МИКРОФЛЮИДНЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Гречаная Ю. С.<sup>1</sup>, Грязнова М. А.<sup>2</sup>, Тюрикова И. А.<sup>1</sup>, Скверчинская Е. А.<sup>2</sup>, Букатин А. С.<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Политехнический университет Петра Великого, Институт биомедицинских систем и биотехнологий, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский Академический Университет им. Ж. И. Алфёрова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: antbuk.fiztek@gmail.com

Микрофлюидные технологии предоставляют новые возможности для биофизического фенотипирования одиночных клеток в условиях, имитирующих микроциркуляцию. Их главное преимущество – близкое соответствие микрофлюидных устройств, МФУ, биологическим структурам (свойство биомиметиков), хорошие условия для манипуляции потоками и составами растворов, высокая скорость сбора статистики. Оценка нарушений микрореологии крови является актуальной задачей для многих областей медицины – хирургии, хронических заболеваний, медицины катастроф. Для исследования эритроцитов человека разработаны различные топологии МФУ, которые позволяют регистрировать ключевые параметры эритроцитов, Эр, – форма в потоке и восстановление формы после сдвига, скорость транзита через узкие микроканалы, адгезия к стенкам микроканалов. Новые методы терапии как правило проходят тестирование на животных, однако в литературе практически нет данных о разработке МФУ для исследования поведения Эр в потоке у лабораторных животных.

Были разработаны несколько вариантов топологий микрочипов, с учетом размерных характеристик Эр крыс (45-65 фЛ). Нарушения деформируемости Эр вызывали при индукции окислительного стресса, ОС, трет-бутилпероксидом, tBOON (модель Besedina et al., Cells, 2021). Видеофайлы движения Эр в микроканалах (микроскоп Leica, скоростная видеокамера, 800 fps) обрабатывали с помощью скрипта в MATLAB. При обращении с животными соблюдались нормы биоэтики.

Топология МФУ, биомиметик межэндотелиальных щелей синусов селезенки, с размерами микроканалов 1.5x0.7-1.2x15 мкм была выбрана как основной орган, рекрутирующий из циркуляции старые и изношенные Эр. Здоровые Эр крыс проходили микроканалы, а при обработке tBOON регистрировали массовые окклюзии, что подтверждает соответствие МФУ биомиметику синусов селезенки. Вторая топология – биомиметик капиллярной сети (16 параллельных микроканалов, 2.5x8x200 мкм, показала и высокую чувствительность к нарушениям деформируемости Эр крыс при индукции ОС, и давала возможность оценить скорость клеток в потоке. Установлено, что при развитии ОС происходит накопление Эр с нарушениями микрореологии – возникает субпопуляция медленных клеток (бимодальное распределение). Цитологические изменения Эр крыс при индукции ОС были подтверждены методами проточной цитометрии. Таким образом, были разработаны и протестированы МФУ, пригодные для оценки Эр в потоке у лабораторных крыс.

Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

### ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ОСНОВЕ ГИСТОГРАММЫ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК КРОВИ ПО СКОРОСТЯМ

Гришачева Т. Г.<sup>1\*</sup>, Петрищев Н. Н.<sup>1</sup>, Скедина М. А.<sup>2</sup>, Ковалева А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ГНЦ РФ-ИМБП РАН, г. Москва

e-mail: tgrishacheva@gmail.com

Известно, что скорость движения клеток крови в потоке колеблется в широких пределах и зависит от диаметра сосудов, вязкости крови, гематокрита и т. д.

Цель исследования – изучение влияния локальных изменений скорости кровотока в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) кожи и системных изменений гематокрита на диапазон скоростей форменных элементов крови (ФЭК).

Опыты проводились на наркотизированных крысах сток Вистар. Гистограммы распределения клеток крови (ГРКК) по скоростям и показатели МЦР в коже определяли с помощью УЗ доплерографа («Минимакс-Допплер К», РФ). Системные изменения гематокрита моделировали путем гемодилюции и введения взвеси эритроцитов. Изменения скорости кровотока в коже вызывали путем локального нагревания +42°C. Проводили исследования *in vitro* – моделирование изменений скорости движения крови и гематокрита, используя имитатор МЦР.

У интактных крыс (n=15) средняя систолическая скорость кровотока в сосудах МЦР кожи составляет  $V_{as}=0,283$  см/с при следующих значениях ГРКК по скоростям: низкая – 47 %, средне-низкая – 38 %, средне-высокая – 4 %, высокая – 0 %. При системном снижении гематокрита (гемодилюция, n=9) скорость кровотока в сосудах МЦР кожи достоверно снизилась  $V_{as}=0,236$  см/с ( $p=0,0283$ ). Обращает на себя внимание увеличение ФЭК в диапазоне низких скоростей на 57,4 %. При экспериментальном эритроцитозе (гематокрит 60 %, n=6) скорость кровотока в сосудах МЦР кожи достоверно увеличилась  $V_{as}=0,36$  см/с ( $p=0,0104$ ), на 27,2 %. Увеличилось количество ФЭК в диапазоне средне-низких скоростей на 11,8 %. В зоне нагревания участка кожи крыс (n=5) линейная скорость достоверно увеличивалась на 41,3 % ( $p<0,05$ ). При этом отмечается достоверное ( $p<0,01$ ) увеличение ФЭК в диапазоне средне-высоких скоростей практически в четыре раза.

В опытах *in vitro* на имитаторе МЦР соотношение скоростей ФЭК при одинаковом потоке крови и диаметре сосуда имитатора позволяет определить зависимость распределения клеток крови по диапазонам скоростей при разных гемодинамических условиях и, таким образом, определять взаимосвязь между гемодинамическими и реологическими свойствами крови.

Таки образом, как при действии системных факторов, влияющих на МЦР (гематокрит), так и при локальных изменениях (нагревание), соотношение между клетками крови, двигающимися с разной скоростью, изменяется. Это свидетельствует об адекватности оценки гемореологического состояния крови по ГРКК по скоростям.

#### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ АДФ

Пономаренко Е. А.<sup>1,2,\*</sup>, Игнатова А. А.<sup>1</sup>, Полохов Д. М.<sup>1</sup>, Филькова А. А.<sup>1</sup>, Сунцова Е. В.<sup>1</sup>, Жарков П. А.<sup>1</sup>, Федорова Д. В.<sup>1</sup>, Писарюк А. С.<sup>3,4</sup>, Мерай И.<sup>3,4</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>3,4</sup>, Тухсанбоев Ё. С.<sup>3,4</sup>, Масчан А. А.<sup>1</sup>, Новичкова Г. А.<sup>1</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,2</sup>, Пантелеев М. А.<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, г. Москва

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

<sup>3</sup>Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова, г. Москва

<sup>4</sup>Медицинский институт Российского университета дружбы народов, г. Москва

<sup>5</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

\*e-mail: pappe@bk.ru

Главной физиологической функцией тромбоцитов в организме человека является гемостатическая, для реализации которой тромбоциты располагают разнообразными механизмами. Их нарушения могут приводить к возникновению кровотечений или тромбозов, поэтому исследование функциональной активности тромбоцитов имеет и фундаментальное, и прикладное значение. Аденозин дифосфат (АДФ) является уникальным агонистом тромбоцитов: действуя через P2Y<sub>12</sub> рецептор, он усиливает активирующее влияние других агонистов, а через P2Y<sub>1</sub> рецептор – стимулирует тромбоциты самостоятельно. Определение активности тромбоцитов при стимуляции АДФ имеет важное значение для пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию, поскольку недостаточное ингибирование приводит к развитию тромбов на стенке, а избыточное – к кровотечениям. Мы развели цельную кровь 1:20 в хепес-тиродном буфере. Для активации смесь 2,5 мкМ CaCl<sub>2</sub> и 5 мкМ АДФ добавляли к тромбоцитам одновременно с антителами и инкубировали 15 мин. Мы определяли прямое и боковое светорассеяние, CD42b, CD61, PAC-1, связывание аннексина V и флуоресценцию мепакрина. Мы оценивали функцию тромбоцитов у 11 здоровых детей (3 месяца-16 лет), 22 здоровых взрослых добровольцев (19-30 лет), 9 пациентов после месяца на двойной антиагрегантной терапии, 7 взрослых пациентов и 6 детей с хронической иммунной тромбоцитопенией (ИТП). В покое пациенты на двойной антиагрегантной терапии практически не отличались от здоровых добровольцев, однако после активации у пациентов связывание PAC-1 и уровень экспрессии CD62p были в 3 раза ниже. У взрослых пациентов и детей с ИТП тромбоциты в покое имели повышенные в 2 раза уровни PAC-1 и CD62p, то есть были преактивированы. У пациентов ответ на стимуляцию АДФ был выше, чем у здоровых добровольцев и детей. Сравнивая влияние преактивации тромбоцитов здоровых доноров плазмой пациентов с ИТП и низкой дозой АДФ (1 мкМ) на их активационный ответ, мы обнаружили, что плазма пациентов с ИТП вызывала его усиление, а низкая доза АДФ – снижение. Следовательно, у пациентов с ИТП преактивация тромбоцитов не связана с действием АДФ. Таким образом, разработанный нами протокол исследования активационного ответа тромбоцитов на стимуляцию АДФ обладает высокой чувствительностью к изменениям в функциональной активности тромбоцитов под действием двойной антиагрегантной терапии и потенциально может использоваться для ее мониторинга. Он также высокочувствителен

к преактивации тромбоцитов пациентов с ИТП и изменениям в их активационном ответе.

*Финансовая поддержка: эндаумент фонд «Наука-детям».*

### **ВЛИЯНИЕ ДИТРИМА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ У ПТИЦ**

Потапова М. С. \*, Артеменко О. А., Иванова А. О.

*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*

\*e-mail: potapova\_m@bsu.edu.ru

Дитрим – комбинированный препарат, содержащий в себе сульфадимезин (группа сульфаниламидов) и триметоприм. Сульфадимезин подавляет синтез фолиевой кислоты с помощью конкурентного антагонизма с парааминобензойной кислотой, в то время как триметоприм блокирует бактериальную редуктазу дегидрофолиевой кислоты, необходимой для выработки тетрагидрофолиевой кислоты. Дитрим, как и остальные представители сульфаниламидов обладает химиотерапевтической активностью против широкого спектра бактерий. Существуют сведения о том, что эта группа лекарственных средств является одной из лидеров по количеству проявления негативных реакций в организме после применения, в том числе может обуславливать нарушение гематологических реакций, вызывать агранулоцитоз и нейтропению. Тем не менее, в некоторых исследованиях установлено, что сульфаниламиды оказывают активизирующее действие на факторы неспецифической резистентности (Моисеева, 2023).

Для исследований использованы цыплята суточного возраста кросса Хайсекс-Браун, которые были сформированы в две группы. Группа I – контрольная, которой давали обычную воду. Группа II на протяжении 10 суток получала дитрим в дозе 200 мг/л. Отбор крови во всех группах осуществляли методом внутрисердечной пункции на 1, 3, 5, 7 и 9 сутки после отмены препарата. Полученные пробы крови стабилизировали 3,8 % цитратом натрия. Статистическая обработка цифрового материала проведена с использованием программы SPSS Statistic 17.0, достоверность полученных результатов оценивали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни.

В результате исследования установлено, что, несмотря на имеющуюся информацию о частоте возникновения нежелательных реакций после применения сульфаниламидов, значительного негативного воздействия на гематологические показатели цыплят не происходит. При этом, в группе II выявлена кратковременная эозинопения, установленная в последние сутки опыта, снижение данных составило 45 %, что, вероятно, все же не свидетельствует о серьезных нарушениях в физиологическом состоянии цыплят.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕСС-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ**

Серяпина А. А.<sup>1,\*</sup>, Политько Ю. К.<sup>1</sup>, Малявко А. А.<sup>1</sup>, Себежко О. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный аграрный университет», г. Новосибирск*

\*e-mail: seryapina@bionet.nsc.ru

Стресс-чувствительная артериальная гипертония крыс линии НИСАГ моделирует гипертоническую болезнь людей с учётом влияния на уровень артериального давления (АД) как генетической предрасположенности, так и средовых факторов. Регуляция АД сложна и многообразна, поэтому как изучение патогенеза артериальной гипертонии (АГ), так и разработка методов диагностики и лечения требуют комплексного подхода. В данной работе рассмотрены результаты общего анализа крови крыс НИСАГ с целью охарактеризовать стресс-чувствительную АГ.

Экспериментальные животные – самцы крыс линии НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертонией (n=10) и контрольной нормотензивной линии WAG (n=10) в возрасте 3-4 месяцев – содержались в стандартных условиях конвенционального вивария ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Общий анализ крови проводили на базе лаборатории эколого-ветеринарной генетики и биохимии Новосибирского государственного аграрного университета на полуавтоматическом анализаторе Photometer 5010V5 (ROBERT RIELE, Germany). Статистическая обработка данных (one-way ANOVA, Tukey post-hoc) проводилась с использованием пакета программ Statistica 8. Значения при p<0.01 считали статистически значимыми.

У гипертензивных крыс НИСАГ по сравнению с нормотензивным контролем было обнаружено повышенное количество лейкоцитов (в основном за счёт лимфоцитов и моноцитов) и пониженное – эритроцитов. При этом средний объём и ширина распределения эритроцитов в крови гипертензивных крыс были повышены, как и среднее содержание гемоглобина в эритроците. Общий уровень гемоглобина в крови и гематокрит не имели достоверных межгрупповых различий. Концентрация железа и общая железосвязывающая способность сыворотки также не различались.

Совокупность гематологических характеристик крови крыс НИСАГ позволяет предположить участие хронических воспалительных процессов в развитии стресс-чувствительной АГ.

*Финансовая поддержка: грант № 22-25-20025 Российского научного фонда совместно с Министерством науки Новосибирской области (соглашение № р-36 от 06.04.2022).*

**ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА ПАРААМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ НА КОЛИЧЕСТВО  
ОБЩЕГО БЕЛКА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРОЛИКОВ ПОРОДЫ «СЕРЕБРИСТЫЙ»  
В ОСЕННЕ-ЗИМНИЙ СЕЗОН ГОДА**

Смолин С. Г. \*, Бабин Н. А.

*Красноярский государственный аграрный университет, г. Красноярск*

\*e-mail: Smolin@mail.ru, e-mail: n.a.babin@mail.ru

Экспериментальные и лабораторные исследования проводили на базе ЛПХ кролиководческой фермы в п. Камарчага Манского района Красноярского края, в физиологической лаборатории ИПБ и ВМ Красноярского государственного аграрного университета, кафедры внутренних и незаразных болезней, акушерства и физиологии сельскохозяйственных животных. Материалом для исследования служили кролики породы «Серебристый». Были сформированы две группы кроликов – контрольная и опытная по 10 голов в каждой группе в каждый сезон года. Содержание, взятие крови и проведение экспериментов проводились согласно биоэтическим нормам. В период проведения опыта кролики содержались в ЛПХ на кролиководческой ферме в специальных клетках на открытом воздухе. Контрольная группа кроликов получала основной рацион, представленный водой, сеном и комбикормом полнорационным для кроликов в измельченной, наилучшей для усвоения форме в виде гранул: ПЗК91 ГОСТ 32897-2014, изготовитель ЗАО «Алейск-зернопродукт» имени С. Н. Старовойтова. В рацион опытной группы животных в течение 10 дней добавляли парааминобензойную кислоту в дозе 10 мг на 1 кг живой массы 1 раз в сутки в утреннее кормление. После взятия крови у кроликов ее направляли в Научно-исследовательский испытательный центр ФГБОУ ВО Красноярского ГАУ по контролю качества с/х сырья и пищевых продуктов, где в сыворотке крови определяли количество общего белка.

Установлено, что в осенний период года в возрасте 2 месяцев у кроликов опытной группы содержание общего белка было выше на 11 % ( $p < 0,05$ ), в возрасте 3 месяцев – на 5 % ( $p < 0,05$ ), а в возрасте 4 месяцев – на 17 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной. В зимний период года у кроликов 2-месячного возраста содержание общего белка в сыворотке крови в опытной группе было выше, чем в контрольной группе на 4 %, в возрасте 3 месяцев – на 16 % ( $p < 0,05$ ), а в 4-месячном возрасте – на 11 % ( $p < 0,05$ ). Содержание общего белка за весь период в контрольных группах было ниже, чем в опытных группах. Добавление витамина парааминобензойной кислоты в рацион кормления кроликов породы «Серебристый» в дозе 10 мг на 1 кг живой массы в течение 10 дней оказывает благоприятное влияние на усвояемость белков корма, повышая уровень общего белка в крови в пределах физиологических норм, что положительным образом сказывается на приросте живой массы кроликов. Повышение количества общего белка в сыворотке крови опытной группы кроликов является свидетельством более эффективных окислительно-восстановительных процессов организма.

**ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА И СЕРОВОДОРОДА НА ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ  
ЭРИТРОЦИТОВ КРЫСЫ И НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ**

Фадюкова О. Е. \*, Кошелев В. Б.

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

\*e-mail: olefa@hotmail.ru

**Введение.** Способность эритроцитов деформироваться позволяет им проникать в капилляры и обеспечивать адекватное кровоснабжение органов и тканей. На ДЭ в кровотоке могут оказывать влияние эндогенные газообразные биорегуляторы, в их числе сероводород ( $H_2S$ ) и оксид азота (NO), образующиеся и высвобождающиеся из тканей кровеносных сосудов и из самих клеток крови. Поэтому целью исследования стал анализ эффектов донора сероводорода NaHS и донора оксида азота нитропруссид натрия (SNP) на параметры ДЭ крысы в опытах *in vitro*. а также определение возможных молекулярных механизмов их действия.

**Методы исследования.** Пробы крови крыс, полученные под анестезией из нижней полой вены (ЭДТА, 2 мг/мл), инкубировали с NaHS ( $6 \cdot 10^{-5}$  М) или SNP ( $10^{-7}$  М) в течение 15 мин при 37°C. Неселективный блокатор хлорных CFTR-каналов глибенкламид ( $5 \cdot 10^{-6}$  М), или неспецифический блокатор  $Ca^{2+}$ -зависимых калиевых каналов тетраэтиламмоний хлорид (ТЭА,  $10^{-3}$  М), или специфический блокатор  $Ca^{2+}$ -зависимых калиевых каналов клотримазол ( $2 \cdot 10^{-6}$  и  $2 \cdot 10^{-5}$  М) добавляли в пробы крови за 10 мин до инкубации их с донорами газотрансмиттеров. ДЭ оценивали с помощью лазерного агрегометра-деформометра эритроцитов «РеоАДВ-КФ». Определяли индекс деформируемости эритроцитов (ID) при разных скоростях сдвига и параметры деформируемости эритроцитов: предел текучести мембраны  $ln\gamma_0$ , характеризующий ее жесткость;  $tg(\alpha)$ , характеризующий вязкость внутриклеточного содержимого эритроцита; и IDmax при скорости сдвига  $3065\ c^{-1}$ .

**Результаты.** NaHS снижал параметры ДЭ  $ln\gamma_0$  на 5-6 % и  $tg(\alpha)$  на 5 % по сравнению с контрольной пробой также как и SNP, который уменьшал  $ln\gamma_0$  на 4-7 % ( $p < 0,05$ ). Когда пробы крови инкубировали одновременно с NaHS и SNP, изменение параметров ДЭ было меньше, чем при раздельном их применении. В присутствии глибенкламида снижение параметров ДЭ в ответ на NaHS исчезало практически полностью ( $p < 0,05$ ), тогда как в ответ на SNP только частично. ТЭА и клотримазол подавляли изменения параметров ДЭ в ответ на NaHS и на нитропруссид натрия ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, газотрансмиттеры  $H_2S$  и  $NO$  повышают ДЭ, изменяя параметры ДЭ однонаправленно, и имеют разные пути действия на ДЭ, включающие CFTR-каналы и  $Ca^{2+}$ -зависимые калиевые каналы.

### **ДОБАВЛЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ АДРЕНАЛИНА ПОДАВЛЯЕТ АНТИАГРЕГАТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТИКАГРЕЛОРА НА ТРОМБОЦИТЫ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO***

Филькова А. А.<sup>1,2,\*</sup>, Тайлаков М. Е.<sup>3</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: Filkova.alexandra@ctppcp.ru

Ранее было показано, что введение адреналина в кровоток мышам на терапии тикагрелором – ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – способствовало снижению времени, необходимого для образования тромба. По этим данным, нами было выдвинуто предположение, что между системами рецепторов тромбоцитов человека  $P2Y_{12}$  и  $\alpha$ -2A имеет место явление интерференции сигнальных систем. Это явление может играть весьма важную роль в патогенезе побочных эффектов терапии тикагрелором.

В работе исследовалась агрегация тромбоцитов, выделенных из крови здоровых доноров (средний возраст 43 года) методом турбидиметрической агрегометрии на приборе Солар 2110. Тромбоциты исследовались в богатой тромбоцитами плазме (БТП) либо в суспензии отмытых тромбоцитов. Активация проводилась 10 мкМ АДФ либо 100-300 мкМ адреналина. Для ингибирования тромбоцитов проводилась их инкубация с тикагрелором в концентрации 87 мкМ либо с 1 мкМ апиразы 30 минут при температуре +37 °С.

Тикагрелор ингибирует адреналин-индуцированную агрегацию в богатой тромбоцитами плазме в 6.9 раза, а агрегацию в суспензии отмытых тромбоцитов в 2.3 раза. При ингибировании АДФ в суспензии тромбоцитов добавлением апиразы также наблюдалось снижение максимума адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов. Совместное введение адреналина и АДФ в пробу с БТП, инкубированных с тикагрелором, увеличивало степень агрегации в 3.20 раза, по сравнению с введением АДФ без адреналина. Совместное введение индукторов смогло восстановить агрегацию на 81 % от агрегации в суспензии отмытых тромбоцитов, не обработанную тикагрелором и активированную только АДФ.

В присутствии тикагрелора в плазме в концентрации не более 0.05 мкМ наблюдается интерференция путей внутриклеточной сигнализации рецепторов  $P2Y_{12}$  и  $\alpha$ -2A при действии адреналина в концентрации 300 мкМ и АДФ 10 мкМ. Можно предположить, что данный *in vitro* феномен может играть роль, как в случае выброса эндогенного адреналина во время сильнейшей стрессовой ситуации, так и при возможном парентеральном введении адреналина. Это проясняет картину возможных механизмов патологических эффектов тикагрелора и накладывает новые ограничения на его применение. Однако, данный эффект был зарегистрирован лишь при концентрации тикагрелора 0.005 мкМ, что ниже, чем минимальная терапевтическая доза тикагрелора в плазме. Слабость проявления данного эффекта, вероятно, обусловлена весьма низким количеством  $\alpha$ -2A адренорецепторов на поверхности тромбоцита человека.

Финансирование за счёт средств гранта Российского научного фонда № 23-74-00057.

### **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОАГУЛЯЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ КРОВИ РЫБ И ПТИЦ**

Фомина Л. Л., Березина Д. И.\* , Кулакова Т. С.

Вологодская государственная молочнохозяйственная академия им. Н. В. Верещагина, г. Вологда

\*e-mail: vetxwork@gmail.com

В современной гуманной медицине при исследовании коагулопатий зачастую используются животные модели (мелкий рогатый скот, свиньи, крысы, рыбы) с температурой тела, отличной от человеческой (Лычева и соавт., Николаев, 2016; 2017; Груздева и соавт., 2020; Ping Gong et al., 2013, Jagadeeswaran et al., 2005). Исследователи отмечают, что кровь некоторых животных обладает повышенной склонностью к свертыванию, и природа данного явления до конца не изучена. Более того, в настоящее время недостаточно данных, определяющих коагулологическую картину у животных с крайне низкими или крайне высокими температурами тела. В связи с этим, целью данного исследования стало оценить и сравнить коагуляционную активность плазмы крови у рыб и птиц.

В исследовании использовали 15 особей радужной форели *O. mykiss* и 19 особей домашней курицы *G. gallus domesticus*. Отбор проб крови проводился в стеклянные пробирки, содержащие раствор цитрата натрия: у рыб – пункцией гемального канала, у птиц – пункцией подкрыльцовой вены. Объектом исследования являлась бедная тромбоцитами плазма. Для оценки состояния плазменно-коагуляционного гемостаза исследовали следующие показатели: тромбиновое время (ТВ, с), протромбиновое время (ПВ, с), активированное частичное тромбопластиновое

время (АЧТВ, с), а также свертывающую активность фибриногена (с). Данные параметры определяли на коагулометре с использованием медицинских диагностических наборов при температуре инкубации плазмы 37 °С. Для оценки достоверности различий в множественных независимых выборках использовали критерий Краскелла-Уоллеса.

В результате анализа полученных коагулограмм было выявлено, что общий и внутренний пути активации гемостаза достоверно наиболее активны у форели, о чем говорят сравнительно низкие ТВ и АЧТВ (в 2,9 и 4,2 раза соответственно), что типично для костистых рыб и подтверждается более ранними исследованиями (Березина и соавт., 2022). Также, в отличие от птиц, для рыб характерно достоверно более быстрое (в 6,6 раз) превращение фибриногена в фибрин под действием человеческого тромбина. При этом у птицы достоверно более активен внешний путь активации гемокоагуляции, о чем говорит сравнительно (в 4-6 раз) низкое ПВ.

Таким образом, доминирующие пути активации плазменно-коагуляционного звена гемостаза достоверно различны у исследованных позвоночных между собой, что может быть эволюционно обусловлено. Рекомендуется учитывать выявленные особенности при использовании данных животных в качестве тест-объектов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-26-00115.*

### **ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ТРОМБО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ, У ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК СЕВЕРО-КАВКАЗСКОГО РЕГИОНА**

Цатурян Л. Д.<sup>1</sup>, Товмасын В. Э.<sup>2,\*</sup>, Карабекян Е. О.<sup>1</sup>, Княжецкая Л. О.<sup>1</sup>, Табунщикова М. О.<sup>1</sup>, Сивцева А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь

<sup>2</sup>Ставропольская краевая клиническая больница, г. Ставрополь

\*e-mail: erik170966@mail.ru

Полиморфизмы генов, связанных с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия при влиянии различных факторов, а также состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза определяют риск развития микроциркуляторных расстройств в молодом возрасте (Deanfield et al., 2011). Кроме того, на современном этапе всё больший интерес приобретает исследование проблемы «этнос» и «здоровье», «этнос» и «болезнь», направленное на изучение этнических особенностей развития многих болезней, в том числе тромбофилий, а также способов их лечения и профилактики (Раджабов и соавт., 2019).

Нами проведена оценка генетического полиморфизма системы гемостаза среди студентов обоих полов, относящихся к Индо-Европейской и Северо-Кавказской языковым семьям.

Методом полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) с использованием реагентов «R1-N901-N3/4, КардиоГенетика Тромбофилия» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Основа данного метода заключалась в использовании процесса амплификации дезоксирибонуклеазы (ДНК). Определялись мутации плазменных факторов свертывания ( $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ ,  $\Phi_5$ ,  $\Phi_7$ ,  $\Phi_{13}$ ), мембранных рецепторов тромбоцитов семейства интегринов (ITGA<sub>2</sub>-A<sub>2</sub>-интегрин –рецептор к коллагену и рецептор фибриногена – ITGB<sub>3</sub>-интегрин), а также эндотелиального антагониста тканевого активатора плазминогена (PAI-I).

У девушек обеих языковых семей достоверно чаще наблюдались мутации  $\Phi_7$  и PAI-1 в сравнении с юношами. При этом данные мутации достоверно чаще выявлялись среди девушек Северо-Кавказской языковой семьи. Тогда как среди юношей выявлялись мутации  $\Phi_{13}$ , при этом достоверно чаще в группе Индо-Европейской языковой семьи.

Изучаемые мутации в большинстве случаев наследуются по гетерозиготному типу. Тем не менее у 2 % юношей гомозиготный вариант встречался по гену ITGA<sub>2</sub>-A<sub>2</sub>. Среди девушек гомозиготный вариант выявлен по генам  $\Phi_{13}$ ,  $\Phi_1$ , ITGA<sub>2</sub>-A<sub>2</sub> в 2 % случаях, а в гене PAI-1 – в 10 % случаях.

Таким образом в группах девушек Северо-Кавказской языковой семьи и среди юношей Индо-Европейской языковой семьи установлена более выраженная частота встречаемости мутаций системы гемостаза. Спектр данных особенностей проявляется в преобладании мутаций генов, кодирующих  $\Phi_7$  и PAI-1 в выборке девушек Северо-Кавказской языковой семьи, а у юношей Индо-Европейской языковой семьи отмечается увеличение частоты встречаемости мутаций гена, кодирующего  $\Phi_{13}$ .



## Симпозиум Молекулярная физиология поперечно-полосатых мышц

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА И РЕГУЛЯЦИЯ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ ПРИ 7-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ

Борzych А. А.<sup>1\*</sup>, Махновский П. А.<sup>1</sup>, Жедяев Р. Ю.<sup>1</sup>, Вепхвадзе Т. Ф.<sup>1,2</sup>, Леднев Е. М.<sup>1</sup>, Мотанова Е. С.<sup>1</sup>, Боровик А. С.<sup>1</sup>, Орлов О. И.<sup>1</sup>, Томиловская Е. С.<sup>1</sup>, Попов Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: borzykh.anna@gmail.com

Известно, что гипокинезия приводит к снижению работоспособности скелетных мышц человека, а длительное пребывание в условиях микрогравитации вызывает более выраженные изменения транскриптома в позной *m. soleus* (SOL), чем в других мышцах. Остается неясным, насколько рано проявляются эти изменения и какие молекулярные механизмы их регулируют. Цель работы – исследовать влияние 7-сут. «сухой» иммерсии (СИ) на функциональные возможности мышц-разгибателей коленного сустава и сгибателей голеностопного сустава и регуляцию транскрипционного профиля в *m. vastus lateralis* (VL) и SOL.

У 10 здоровых молодых мужчин-добровольцев до и после СИ оценивали максимальную произвольную силу (МПС) и аэробную работоспособность мышц-разгибателей коленного сустава и сгибателей голеностопного сустава. В биопсических пробах ткани из VL и SOL оценивали дыхание митохондрий в пермеабелизованных мышечных волокнах и транскриптомный профиль (РНК-секвенирование). Гены, изменившие экспрессию, определяли методом DESeq2 (Padj<0,01; |FC|≥1,25). Транскрипционные факторы (ТФ), ассоциированные с изменением транскриптома, предсказывали, анализируя индивидуальные промоторы генов, изменивших экспрессию методом позиционных весовых матриц (платформа GeneXplain и база данных TRANSFAC v2021.3).

СИ привела к сопоставимому снижению МПС (на 4-7%, p<0,05) различных мышечных групп и максимального АДФ-стимулированного и разобщенного дыхания митохондрий в VL и SOL (на 20-30%, p<0,05). Мы выделили 7 кластеров ко-экспрессируемых генов, снизивших экспрессию в обеих мышцах – это гены, кодирующие многочисленные митохондриальные и отдельные саркомерные белки, белки внеклеточного матрикса и другие. Анализ промоторов этих генов предсказал 52 ТФ, регулирующих их экспрессию. Снижение экспрессии генов митохондриальных белков в обеих мышцах ассоциировано, как с классическими регуляторами биогенеза митохондрий – ТФ семейства ESRRs, PPARs и RARs, так и с рядом других ТФ: NR2s, HMGAl, IRF1, TP53. Для генов, кодирующих саркомерные белки, не было выявлено индуцирующих их ТФ.

Таким образом, снижение функциональных возможностей митохондрий тесно связано со снижением экспрессии генов митохондриальных белков, тогда как снижение силовых возможностей мышц связано лишь со снижением экспрессии отдельных генов саркомерных белков. Вероятно, снижение силовых возможностей скелетной мышцы, в отличие от функций митохондрий, слабо регулируется на уровне транскрипции.

При поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2022-298 от 18.04.2022).

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ КАК ФАКТОРЫ ПРОТЕКЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКЕ

Брындина И. Г.\*

ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск

\*e-mail: i\_bryndina@mail.ru

Сфинголипиды являются классом молекул, играющих важную роль в функционировании различных клеток. Учитывая убиквитарность внутриклеточных сфинголипидзависимых механизмов и часто разнонаправленные эффекты их действия, вопрос о применении препаратов, воздействующих на сфинголипидный сигналинг, является актуальным. Спектр состояний с доказанным позитивным эффектом применения функциональных ингибиторов кислой сфингомиелиназы (FIASMA) в последние годы растет. Перечень препаратов, входящих в эту группу, достаточно широк, а их эффективность выявлена при патологии нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, легких, почек, при бактериальных и вирусных инфекциях (включая SARS-COVID-19) и др. Известно, что сфинголипидные механизмы (в частности, церамид и его производные) играют важную роль в развитии ряда дисфункций скелетных мышц: так, церамид, сфингозин и сфингозин-1-фосфат являются регуляторами оксидативной активности мышц, влияют на их сократительную функцию и утомляемость (Nikolova-Karakashian, Reid, 2011). В наших исследованиях впервые показана эффективность препаратов группы FIASMA (кломипрамина, амитриптилина) как факторов, ослабляющих ряд эффектов функциональной разгрузки скелетных мышц, вызванных антиортостатическим вывешиванием (АОВ). Нами установлено, что данные препараты, угнетая генерацию церамида в разгруженных мышцах, ограничивают дестабилизацию липидных рафтов и образование обогащенных церамидом доменов в мембранах

мышечных волокон, ослабляют прооксидантный сигналинг и митохондриальную дисфункцию, влияют на экспрессию быстрых изоформ тяжелых цепей миозина и на реорганизацию компонентов субсарколеммального цитоскелета (Брындина и соавт., 2014-2022). Данные эффекты ингибиторов начинают в разной степени проявляться уже на ранних этапах функциональной разгрузки мышц. Показано также, что при более длительном воздействии ингибиторы сфингомиелиназы способны частично предотвращать атрофические изменения в вывешенных мышцах, предположительно, путем ограничения влияния разгрузки на систему mTOR.

*Работа поддержана грантами Российского научного фонда № 16-15-10220, № 23-25-00420.*

### **ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СЕРДЕЧНОГО МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С**

Копылова Г. В.<sup>1\*</sup>, Кочурова А. М.<sup>1</sup>, Бельдия Е. А.<sup>1,2</sup>, Логвинова Д. С.<sup>3</sup>, Нефедова В. В.<sup>3</sup>, Клейменов С. Ю.<sup>3,4</sup>, Бершицкий С. Ю.<sup>1</sup>, Матюшенко А. М.<sup>3</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>УрФУ, г. Екатеринбург

<sup>3</sup>Институт биохимии им. А. Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

<sup>4</sup>Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва

\*e-mail: g\_rodionova@mail.ru

Сердечный миозин-связывающий белок-С (сМуВР-С) является одним из интегральных белков саркомера кардиомиоцита, участвующий в регуляции сокращения миокарда. Известно более 700 мутаций сМуВР-С, что составляет 44.4 % от всех мутаций белков саркомера, ведущих к гипертрофическим кардиомиопатиям (ГКМП). Молекулярные механизмы развития ГКМП, вызванных точечными мутациями сМуВР-С практически не изучены. Цель работы заключалась в исследовании влияния ГКМП мутаций на структурные свойства сМуВР-С и актин-миозиновое взаимодействие в миокарде.

Актин экстрагировали из скелетных мышц кролика, миозин и нативные тонкие филаменты (НТФ) – из левого желудочка сердца свиньи. Сердечные тропомиозин (Трп), тропонин (Тп) и N-терминальные фрагменты сМуВР-С (С0-С2 фрагмент) человека дикого типа (WT) и с аминокислотными заменами D75N и P161S, ассоциированными с ГКМП, экспрессировали в *E. coli*. Тонкие нити реконструировали из F-актина, Тп и Трп. Особенности доменной структуры С0-С2 фрагмента с ГКМП мутациями изучали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Влияние мутаций сМуВР-С на кальциевую регуляцию актин-миозинового взаимодействия, исследовали, используя *in vitro* подвижную систему (ИПС).

Обнаружено, что кривая теплопоглощения С0-С2 фрагмента дикого типа имеет единственный максимум, и обе мутации критическим образом меняют структуру белка. Уменьшается общая энтальпия, указывая на снижение общего числа связей в молекуле. Для препарата D75N С0-С2 на кривой теплопоглощения обнаружено три перехода, что указывает на появление трех структурных элементов с разной стабильностью и лабильностью. У P161S С0-С2 фрагмента было два перехода. Невысокая термостабильность препаратов с кардиомиопатическими заменами может служить объяснением легкой деградации белка внутри клеток.

Для исследования влияния С0-С2 фрагментов на кальциевую регуляцию актин-миозинового взаимодействия мы проанализировали кальциевую зависимость скорости скольжения НТФ по миозину в ИПС. С0-С2 фрагмент в концентрации 500 нМ существенно увеличивал кальциевую чувствительность скорости НТФ. С0-С2 фрагмент с мутацией P161S не влиял на кальциевую чувствительность скорости, а с мутацией D75N увеличивал ее в меньшей степени, чем WT С0-С2 фрагмент. Обе мутации ослабляли мостик-мостиковую кооперативность актин-миозинового взаимодействия.

Таким образом, ГКМП мутации сМуВР-С D75N и P161S ведут к нарушению активации тонких филаментов, что может быть одним из механизмов развития заболевания.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00174.*

### **СКЕЛЕТНАЯ МЫШЦА КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО УБАИНА**

Кривой И. И.\*

*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: iikrivoi@gmail.com

Обзор собственных и литературных данных. Среди механизмов поддержания электрогенеза, сократительной функции и работоспособности скелетных мышц основную роль играет активность Na, K-АТФазы. Скелетные мышцы ко-экспрессируют альфа1- и альфа2-изоформы каталитической и транспортной альфа-субъединицы Na, K-АТФазы, которая является специфическим рецептором для убаина и других кардиотонических стероидов. Наши исследования показывают, что в отличие от альфа1-изоформы, демонстрирующей функциональную стабильность, альфа2-изоформа отличается высокой степенью пластичности, которая обусловлена ее специфической мембранной локализацией, функциональными и молекулярными взаимодействиями с белковым и липидным

окружением, а также особенностями регуляции различными факторами. Нарушения функционирования альфа2-изоформы, сопровождающиеся деполяризацией сарколеммы, являются общим признаком различных форм двигательных нарушений. Поддержание мембранного потенциала покоя необходимо для нормального функционирования скелетной мышцы, что особенно актуально для условий интенсивной двигательной активности. Одним из регуляторов мышечного электрогенеза является эндогенный структурный аналог убаина, циркулирующий в субнанолярном диапазоне концентраций, которые не ингибируют, а наоборот, способны активировать Na, K-АТФазу (обзор: Кравцова, Кривой, 2021). Концентрация эндогенного циркулирующего убаина изменяется при различных патологических и физиологических состояниях, в частности, возрастает при двигательной активности. Наши эксперименты с модулированием уровня циркулирующего убаина показали его способность поддерживать мышечный электрогенез за счет специфического увеличения электрогенной активности альфа2-изоформы Na, K-АТФазы (Кравцова и соавт., 2020; 2022). Наша гипотетическая схема предполагает, что при усилении двигательной активности и возрастании концентрации циркулирующего убаина увеличивается количество комплексов убаин/альфа2-изоформа и снижается плотность её распределения в сарколемме за счет интернализации части этих комплексов и изменения их внутриклеточного трафика. Однако за счет стимуляции убаином каталитической активности оставшейся альфа2-изоформы её суммарная электрогенная активность возрастает, что способствует, в конечном итоге, поддержанию мембранного потенциала и возбудимости сарколеммы. Полученные результаты могут быть полезными при поиске новых путей профилактики и коррекции двигательных нарушений.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 18-15-00043.*

### **АТФ-ЗАВИСИМЫЕ ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ СИГНАЛИНГА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ**

Немировская Т. Л. \*, Белова С. П., Зарипова К. А.

*ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва*

\*e-mail: nemirovskaya@bk.ru

Изменения внутриклеточных сигнальных путей происходят в первые дни и часы функциональной разгрузки мышц (Mirzoev, Shenkman, 2018). Мы исследовали первые 3 дня развития этого процесса. При разгрузке мышц происходит накопление макроэргических фосфатов (АТФ) и ионов Са в мышечных волокнах (Ohira et al., 1994; Shenkman, Nemirovskaya, 2008). Мы предположили, что АТФ и «медленный» Са могут стимулировать запуск внутриклеточных сигнальных путей и атрофических процессов. Цель – выявить источник поступления, пути передачи и действия этих стимулов. Механизм этого процесса может быть таким: при разгрузке АТФ из мышцы через каналы PAXX1 может выходить во внеклеточное пространство. Эти нуклеотиды затем могут взаимодействовать с каналами P2Y1/2, которые в свою очередь активируют P13Kγ в T-каналах мембраны и, в конечном итоге, IP3R, находящиеся в ядре и саркоплазматическом ретикулуме. Активация IP3R может вызывать слабый сигнал высвобождения кальция, как цитозольный, так и нуклеоплазматический, который способствует (возможно, с другими сигнальными каскадами) активации транскрипционных факторов, что приводит к экспрессии или репрессии генов, участвующих в фенотипе мышц. Мы проверили эту гипотезу, применив в модели вывешивания: 1. Ингибирование PAXX1 каналов; 2. Ингибирование P2Y1/2 рецепторов; 3. Ингибирование P13Kγ. IP3R-зависимые медленные сигналы Са+2 могут участвовать в активации специфических транскрипционных программ фенотипа медленных и быстрых мышечных волокон (Casas et al., 2014).

Обнаружено, что: I. PAXX1 участвует в регуляции атрофии путем модулирования экспрессии E3 лигаз, а также трансляции и элонгации белков во время функциональной разгрузки; II. Блокирование рецепторов P2Y2 предотвращает атрофию *m. soleus* при разгрузке как за счёт снижения протеолитических процессов (экспрессии MAFbx и убиквитина), так и за счёт увеличения интенсивности синтеза белка (в 1,5 раза) через сигнальный каскад ERK/p90RSK; III. Ингибирование P13K при функциональной разгрузке *soleus* предотвращает накопление в ней АТФ, замедляет атрофию, а также экспрессию MuRF1, MAFbx и убиквитина; предотвращает повышение экспрессии IP3R, регулирует активность кальций-зависимых сигнальных путей посредством снижения экспрессии mPDK CaN и фосфорилирования CaMKII; влияет на регуляцию маркеров анаболической передачи сигналов: 4E-BP, pS6; предотвращает снижение скорости элонгационных процессов, предотвращая фосфорилирование eEF2.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00228.*

## ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРА МИОЗИНА ОМЕКАМТИВ МЕКАРБИЛА НА ХАРАКТЕРИСТИКИ АКТИН-МИОЗИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В *M. SOLEUS* ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ

Никитина Л. В.<sup>1\*</sup>, Герцен О. П.<sup>1,2</sup>, Потоскуева Ю. К.<sup>1</sup>, Вотинова В. О.<sup>1</sup>, Набиев С. Р.<sup>1</sup>, Тыганов С. А.<sup>1,2</sup>, Сергеева К. В.<sup>2</sup>, Шенкман Б. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: l.nikitina@iip.uran.ru

Проблема противодействия атрофии *m. soleus* в условиях безопорности (невесомость, полная или частичная неподвижность) социально значима и актуальна для космической, клинической и реабилитационной медицины. Цель работы – фармакологически увеличить мощность и продолжительность сокращений *m. soleus*, предотвратить потерю мышечной массы на фоне разгрузки с помощью селективного активатора медленного β-миозина омекамтив мекарбила (ОМ). Самцы крыс Вистар были разделены на 4 группы: группа виварного контроля (С); группа контроля с введением ОМ (1,2 мг/кг/сутки) в течение 10 суток, начиная с 4 дня (СОМ); группа, подвергнутая разгрузке задних конечностей в течение 14 дней (Н); группа разгрузки с введением ОМ с 4 дня (НОМ). После эксперимента абсолютный вес *m. soleus* и физиологическая площадь поперечного сечения мышцы снизились в среднем на 50 % в группах с вывешиванием. Найдено, что введение ОМ предотвращает снижение силы и собственной жесткости *m. soleus* крысы в условиях безопорности. В группах с вывешиванием найдены снижение количества β-изоформы тяжелых цепей миозина и существенные легкие цепи только вида ELCs/v (100%), в группах С и СОМ присутствовал вид ELCs (10% and 14%), который замедляет сокращение по сравнению с ELCs/v в 3 раза (Wang et al., 2022). Как следствие, в искусственной подвижной системе скорость скольжения актина и реконструированных тонких филаментов по миозину обеих групп с вывешиванием была выше по сравнению с контрольными группами. В обеих группах с введением ОМ найдено снижение скорости, т.е. введение ОМ предотвращает увеличение скорости скольжения филаментов вследствие вывешивания.

Для выяснения чувствительности миозина всех групп к ОМ препарат добавлялся напрямую в проточную камеру (0,25 мМ). Оказалось, миозин *m. soleus* групп с длительным воздействием ОМ (НОМ, СОМ) оказывается менее чувствительными к прямому воздействию ОМ по сравнению с группами без предварительной обработки ОМ (С, Н).

Таким образом, повышение скорости скольжения филаментов по миозину *m. soleus* группы с 14-дневным вывешиванием объяснялось сдвигом соотношения изоформ тяжелых и легких цепей миозина; воздействие ОМ позволяет частично предотвратить влияние вывешивания на характеристики миозина *m. soleus*, снижение силы и собственной жесткости *m. soleus* крысы; длительное воздействие ОМ оказывает негативное влияние на миозин *m. soleus* крыс контрольной группы, поэтому применять препарат в течение длительного времени необходимо с осторожностью.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00602.

## ВЛИЯНИЕ 6-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ НА ПАРАМЕТРЫ БИОГЕНЕЗА МИТОХОНДРИЙ КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЫ ЧЕЛОВЕКА

Шарло К. А.\*, Львова И. Д., Тыганов С. А., Туртикова О. В., Сергеева К. В., Томиловская Е. С., Шенкман Б. С., Орлов О. И.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: sharlokris@gmail.com

Механическая разгрузка скелетных мышц наблюдается как в условиях космического полёта, так и при моделировании условий микрогравитации на Земле. В рамках данного процесса происходит атрофия мышц и изменение состояния молекулярных регуляторов, что приводит к снижению работоспособности мышц. Целью данной работы было исследование изменений ряда молекулярных регуляторов миозинового фенотипа камбаловидной мышцы в условиях 6-суточной «сухой» иммерсии.

После 6 суток «сухой» иммерсии, а также за 10 дней до начала эксперимента у каждого из испытуемых была взята биопсийная проба камбаловидной мышцы и немедленно заморожена в жидком азоте. Исследование было одобрено Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Протокол № 594 от 6 сентября 2021). Из замороженной пробы выделяли ДНК, РНК и белковую фракцию, после чего оценивали биохимические показатели методом ОТ-ПЦР и Вестерн блота.

После 6-суточной «сухой» иммерсии происходит достоверное снижение экспрессии мРНК таких показателей биогенеза митохондрий как PGC1α, COX1, COXIV, а также снижение экспрессии мРНК как параметров слияния митохондрий (митофузинов 1 и 2, OPA1), так и расщепления митохондрий (Drp1, Fis1). Также было обнаружено достоверное увеличение уровня метилирования промоторного участка гена PGC1α и снижение содержания микро-РНК-499, являющейся активатором экспрессии PGC1α. Содержание белка OPA1 и COX1 в пробах камбаловидных мышц также было достоверно снижено после 6-суточной «сухой» иммерсии. Тем не менее, число копий митохондриальной ДНК и содержание митохондриального белка TOM20 (показателя митохондриального объема)

не изменилось после воздействия. Также в мышечных волокнах «медленного» типа было достоверно повышено содержание гликогена, и наблюдалась тенденция к снижению уровня активирующего фосфорилирования АМФ-активируемой протеинкиназы, регулятора биогенеза митохондрий.

Таким образом, уже после 6 суток «сухой» иммерсии в камбаловидной мышце человека снижается экспрессия ряда регуляторов биогенеза митохондрий.

*Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г.*

## ТИПЫ МЫШЕЧНЫХ ВОЛОКОН. 150 ЛЕТ КЛЕТОЧНОЙ ФИЗИОЛОГИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ

Шенкман Б. С.\*

ГНЦ РФ ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: bshenkman@mail.ru

Луи Антуан Ранвье в 1873 г. впервые показал, что волокна (или пучки волокон) «красных» мышц – более медленные, обладают меньшей силой сокращения, но также менее утомляемые; волокна (или пучки волокон) «белых» мышц – наоборот, более быстрые, сильные, но высоко утомляемые. В течение 100 лет предпринимались многочисленные попытки найти устойчивые маркеры медленных и быстрых мышечных волокон на основе выявления митохондриальных и гликолитических ферментов. Однако распределение метаболических маркеров в популяции мышечных волокон оказалось недостаточно дискретным и стабильным для того, чтобы считать их основными маркерами типов мышечных волокон. В конце XX века были найдены дискретные, стабильные маркеры, определяющие сократительные характеристики мышечных волокон. Это изоформы тяжелых цепей миозина (ТЦМ), каждая из которых детерминируется экспрессией соответствующего гена. В медленных волокнах доминирует экспрессия изоформы ТЦМ1(β), которая кодируется геном *myh7*, в быстрых окислительно-гликолитических ТЦМ2А (ген *myh2*), в быстрых гликолитических ТЦМ2d/x (ген *myh1*), в быстрых, характерных только для млекопитающих небольшого размера, ТЦМ2В (ген *myh4*). Стабилизация миозинового фенотипа наступает с окончательным формированием монойрональной иннервации волокна в раннем постнатальном периоде. Соответственно характер импульсации мотонейрона, от которого зависит и паттерн сократительной активности волокна, определяет миозиновый фенотип всех волокон данной двигательной единицы. Изменение частотного паттерна активности волокна и некоторые гормональные влияния могут способствовать трансформации типов мышечных волокон. Такая трансформация наблюдается в направлении к медленному фенотипу в условиях хронической низкочастотной электростимуляции. При глубоком и длительном снижении сократительной активности наблюдается превращение части медленных волокон в быстрые. В основе любой трансформации волокон лежит изменение экспрессии изоформ ТЦМ, которое определяется работой эпигеномных механизмов и ядерно-цитоплазматической транслокацией транскрипционных факторов. В свою очередь, эта транслокация запускается работой сигнальных каскадов, непосредственно зависящих от характера сократительной активности волокна.

*Поддержано Программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ ИМБП РАН. Тема 95.3.*

## Симпозиум Скелетная мышца: регенерация, патология и старение

### ПРЕОБРАЗОВАНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО АППАРАТА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ЧЕЛОВЕКА С ВОЗРАСТОМ

Вайс В. Б.<sup>1</sup>, Вангели И. М.<sup>1</sup>, Эльдаров Ч. М.<sup>1</sup>, Ефименко А. Ю.<sup>2</sup>, Попов Д. В.<sup>3</sup>, Виговский М. А.<sup>2</sup>, Бакеева Л. Е.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: bakeeva@genebee.msu.ru

Механизм старения организма и развития возраст-зависимых патологий – одна из наиболее давних и острых биологических проблем, не теряющая своей актуальности со временем. Изучение процессов старения невозможно без исследования возраст-зависимых изменений внутренней ультраструктуры клеток, поскольку известно, что все патологические процессы в организме начинаются на внутриклеточном уровне. В настоящее время общепризнанным является ключевое значение возрастной митохондриальной дисфункции в развитии саркопении, однако данные об изменениях в ультраструктуре митохондриального аппарата в процессе старения чрезвычайно противоречивы.

Работа выполнена на биопсийном материале ткани наружной головки четырехглавой мышцы бедра (*m. vastus lateralis*) человека методом трансмиссионной электронной микроскопии. Сравнительный анализ ультраструктуры митохондриального аппарата скелетной мышцы проводили для молодых людей (возраст 25-28 лет) и пожилых па-

циентов (возраст 68-81 год) с первичным артрозом коленного/тазобедренного сустава – модель старения на фоне хронического воспаления и снижения двигательной активности.

Мы показали, что с возрастом в скелетной мышце происходит значительная перестройка как общей организации митохондриального аппарата, так и внутренней ультраструктуры митохондрий. В молодом возрасте структура митохондриального аппарата скелетной мышцы соответствует классическим представлениям. Субсарколеммальные крупные митохондрии округлой формы входят в межфибрилярную область удлиненными выростами, которые составляют единую систему митохондриального ретикула скелетной мышцы. Митохондрии имеют хорошо выраженный электронно-плотный матрикс, значительное количество плотно упакованных крист.

С возрастом в субсарколеммальной области число митохондрий значительно возрастает (с  $2,09 \pm 0,27$  шт/1мкм<sup>2</sup> до  $2,86 \pm 0,32$  шт/1мкм<sup>2</sup>), при этом их размеры уменьшаются (с  $0,3 \pm 0,039$  мкм<sup>2</sup> до  $0,12 \pm 0,016$  мкм<sup>2</sup>) – формируются огромные скопления мелких митохондрий удлиненной формы. Развиваются изменения и во внутренней ультраструктуре митохондрий – видно незначительные количества хаотично расположенных крист и электронно-прозрачный матрикс. Морфометрический анализ подтверждает данные визуальных наблюдений.

Описанные нами изменения ультраструктуры митохондрий скелетной мышцы можно рассматривать как пролиферацию, структурную реакцию ткани на дисфункцию митохондрий при старении. Полученные данные согласуются с представлениями, что нарушения в функциональных характеристиках митохондрий, развивающиеся с возрастом, приводят к постепенному ослаблению мышечной функции.

*Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 21-15-00405, биоматериалы здоровых добровольцев) и государственным заданием МГУ имени М. В. Ломоносова (биоматериалы пациентов).*

### ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ КИНАЗЫ МИТОХОНДРИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА И ДОЛГОЖИВУЩЕГО ГРЫЗУНА HETEROCERHALUS GLABER ПРИ СТАРЕНИИ

Высоких М. Ю.<sup>1,2,3\*</sup>, Виговский М. А.<sup>4</sup>, Марей М. В.<sup>2</sup>, Григорьева О. А.<sup>4</sup>, Филиппов В. В.<sup>4</sup>, Бородай Я. Р.<sup>4</sup>, Вепхвадзе Т. Ф.<sup>3,5</sup>, Курочкина Н. С.<sup>3</sup>, Манухова Л. А.<sup>2</sup>, Ефименко А. Ю.<sup>4</sup>, Попов Д. В.<sup>3,5</sup>, Скулачев В. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-Исследовательский Институт Физико-Химической Биологии им. А. Н. Белозерского Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный Медицинский Исследовательский Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>3</sup> Институт Медико-биологических Проблем РАН, г. Москва

<sup>4</sup> Медицинский Научно-Образовательный Центр Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>5</sup>Факультет Фундаментальной Медицины Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: mikhail.vyssokikh71@gmail.com

В основе патофизиологии состояния скелетных мышц (СМ) лежит генетически запрограммированный сдвиг баланса свободных радикалов (СР), приводящий к энергодефицитным состояниям, обусловленным митохондриальной (МХ) дисфункцией, а также к индукции каскада реакций, приводящего к гибели клеток. Нарушения пролиферации и дифференцировки в СМ на фоне энергодефицитного состояния приводят к изменению клеточного состава стареющей мышцы и далее к саркопении и мышечной слабости. Ключевую роль в поддержке баланса СР играет мембранный потенциал ( $\Delta\psi$ ), величина которого коррелирует как со скоростью синтеза АТФ, так и со скоростью продукции СР. Одним из факторов регуляции осцилляций  $\Delta\psi$  является стабильность МХ-микрокомпартамента периферических киназ (ММПК), в частности гексо- и креатинкиназы. Связывание и активация киназ на МХ приводят к стимуляции дыхания, снижению  $\Delta\psi$ , продукции  $H_2O_2$  и повреждающего действия СР. Диссоциация киназ и разрушение ММПК дает обратный эффект и инициирует каскад событий, приводящий к энергодефицитному состоянию СМ. Целью работы было сравнить возрастные изменения ММПК в образцах СМ человека и долгоживущего голого землекопа.

Состояние ММПК анализировали в биоптатах 4-хглавой мышцы бедра пациентов (N=81) с первичным артрозом крупных суставов и здоровых добровольцев (N=11), а также в СМ *H. glaber*. Исследовали возрастные особенности мягкой деполаризации, регулирующей уровень продукции СР и окислительных повреждений в МХ СМ в зависимости от сохранности ММПК. Методами спектрофотометрии, полярографии и тонкослойной хроматографии было показано, что снижение продукции  $H_2O_2$  при добавлении субстратов киназ у пациентов 28-45 лет не отличается от группы сравнения (25-43 г). При увеличении возраста пациентов (группы 45-65 и 65-85 лет) снижается содержание и активность ММПК, скорость дыхания и подавление  $H_2O_2$  при активации этих киназ. Также выявлено возраст-зависимое повышение маркеров повреждения мембран: монолизокардиолипина и малонового диальдегида. Указанные возрастные изменения были выражены слабо в СМ голых землекопов, что тесно коррелировало со степенью сохранности ММПК в митохондриях.

**Выводы.** У человека, в отличие от голых землекопов, старение сопровождается разрушением ММПК и дисрегуляцией  $\Delta\psi$ , что не позволяет компенсаторным механизмам нивелировать нарушение баланса СР.

*Финансовая поддержка: гранты Российского научного фонда № 22-14-00160 (работа с грызунами)*

и № 21-15-00405 (работа с СМ здоровых добровольцев), государственное задание МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова (работа с СМ пациентов).

### ГИСТОПАТОФИЗИОЛОГИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МИОПАТИЯХ И ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Деев Р. В.<sup>1\*</sup>, Яковлев И. А.<sup>2</sup>, Емелин А. М.<sup>1</sup>, Лимаев И. С.<sup>2</sup>, Кубузова Е. В.<sup>3</sup>, Покровский В. М.<sup>3</sup>, Лебедев П. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ООО «Гистографт», г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород

\*e-mail: romdey@gmail.com

Мутации в генах, ответственных за синтез т. н. мышце-специфичных белков нередко приводят к развитию различных форм миопатий. При этих заболеваниях существенным образом меняется гистофизиология мышечной ткани и ее потенциал к восстановительной регенерации. Опосредованное генной терапией введение функционального гена в поврежденную мышечную ткань, как ожидается, может скорректировать наследственный морфофункциональный дефект. Нами изучены *in vitro*: функциональность разработанной генотерапевтической конструкции; *in vivo*: повреждение и регенерация скелетных мышц до и после местного введения AAV9 с кодон-оптимизированным геном *DYSF* у мышей Bla/J (мутация в гене дисферлина) и мышей WT.

**Материал и методы:** был создан рекомбинантный AAV с геном *DYSF*. Были получены лабораторные пациент-специфичные миобласты из дисферлин-дефицитных фибробластов с последующей активацией в них миогенной дифференцировки. Для обнаружения РНК и белка использовали ОТ-ПЦР и вестерн-блоттинг; для исследования тканевых образцов дополнительно применены гистологический анализ, иммуногистохимическое исследование и морфометрия.

**Результаты:** дисферлин был обнаружен как *in vitro*, так и *in vivo* на субфизиологическом уровне. В модели *in vivo* выявлено, что в мышечной ткани животных экспериментальной группы до лечения промежуточные медианные значения доли некротизированных мышечных волокон, мышечных волокон с интернализированными ядрами и площади поперечного сечения мышечных волокон различаются по сравнению с теми же параметрами у мышей WT, а после лечения приближаются по своим значениям к последним. После введения AAV9 с геном дисферлина показана обратная зависимость между дозой препарата и выраженностью воспалительных изменений в тканях; определено, что в некоторых случаях доля мышечных волокон, вырабатывающих целевой белок, достигает 30 %.

**Выводы.** Экспрессия дисферлина на субфизиологическом уровне в мышечной ткани у дисферлин-дефицитных животных приводит к детектабельным морфофункциональным сдвигам в скелетной мышечной ткани, что может быть важным элементом разрабатываемой стратегии лечения пациентов с наследственным дефицитом этого белка.

Исследование выполнено при поддержке ООО «Генотаргет». Работа с животными поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2021-1346).

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ НАРУШЕНИЙ СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. ИСТОРИЯ ОДНОГО ПАЦИЕНТА

Дмитриева Р. И.<sup>1,2\*</sup>, Злотина А. М.<sup>1,2</sup>, Иванова О. А.<sup>2</sup>, Игнатъева Е. В.<sup>1,2</sup>, Сорокина М. Ю.<sup>1,2</sup>, Клименко Е. С.<sup>1</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», г. Санкт-Петербург

\*e-mail: renata.i.dmitrieva@gmail.com

В данной работе мы представляем описание пациента с прогрессирующей мышечной дистрофией, ассоциированной с жировой инфильтрацией, коморбидной с пароксизмальной предсердной аритмией. У пациента обнаружена стоп-гейн мутация NM\_004285.4: c.948C>G (p.Tyr316Ter) в гене гексозо-6-фосфатдегидрогеназа (H6PD). H6PD представляет собой микросомальный фермент, который катализирует первые этапы пентозофосфатного пути, нарушения функций H6PD влияет на баланс NADPH/NADP<sup>+</sup> и окислительно-восстановительный статус саркоплазматического ретикулула. Для выявления молекулярных механизмов развития описанной патологии нами была создана экспериментальная клеточная модель заболевания на основе линии миобластов мышцы C2C12: для подавления экспрессии H6PD была получена линия – нокдаун методом лентивирусной трансдукции с использованием коротких РНК, образующих шпильку (shRNA, short hairpin RNA). Мы показали, что подавление экспрессии мРНК H6PD сопровождается *in vitro* подавлением мышечной дифференцировки, что подтверждалось морфологическими изменениями дифференцированных миотрубок, снижением коэффициента слияния миобластов, снижением экспрессии mRNA маркеров дифференцировки (Myh3, Myh7, Myh1, Mymk, MyoG), а методом Western Blot было показано изменение баланса экспрессии быстрых и медленных миозинов: в миотрубках, полученных в условиях подавления

экспрессии H6PD наблюдалось смещение в пользу медленных миофибрилл. Анализ транскриптома подтвердил существенное подавление сигнальных путей, контролируемых метаболизм углеводов. Метаболические нарушения, ассоциированные с мутацией, также были подтверждены в экспериментах с использованием технологии SeaHorse: параметры дыхательной функции митохондрий были нарушены, а тест с использованием флуоресцеина, индикатора активных форм кислорода (ROS) показал повышенную аккумуляцию ROS в миотрубках с подавленной экспрессией H6PD. Полученные результаты убедительно показали, что подавление экспрессии H6PD существенно нарушает процессы развития и регенерации скелетной мускулатуры и может отвечать за патологический фенотип пациента, связанный с прогрессирующей мышечной дистрофией.

Для того, чтобы убедиться, что нарушения сердечного ритма также могут быть ассоциированы с данной мутацией, мы выполнили исследование исследования внутриклеточной динамики кальция с использованием флуоресцентных зондов. Для данного исследования мы использовали линию кардиомиоцитов мыши HL1, для которой также была получена линия нокдаун. Мы обнаружили повышенное содержание  $Ca^{2+}$  в SR линии с подавленной экспрессией H6PD, а также увеличение базального уровня  $Ca^{2+}$  в H6PD миотрубках.

Таким образом, мы предполагаем, что мутации H6PD могут способствовать развитию тяжелой мышечной дистрофии, коморбидной с поражением сердечно-сосудистой системы в результате развития оксидативного стресса саркоплазматического ретикулума и нарушения внутриклеточной динамики кальция.

*Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2022-301.*

### МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Дубинин М. В.<sup>1\*</sup>, Игошкина А. Д.<sup>1</sup>, Михеева И. Б.<sup>2</sup>, Степанова А. Е.<sup>1</sup>, Семенова А. А.<sup>1</sup>, Шарапов В. А.<sup>1</sup>, Белослудцев К. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола

<sup>2</sup> Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Йошкар-Ола

\*e-mail: dubinin1989@gmail.com

Известно, что дистрофин-дефицитные скелетные мышцы характеризуются существенным нарушением ультраструктуры и функциональной активности митохондрий, что проявляется в снижении эффективности окислительно-фосфорилирования и синтеза АТФ, увеличении продукции АФК и развитии окислительного стресса, угнетении транспорта ионов, а также снижении чувствительности к индукции МРТ-поры. При этом показано, что фармакологическая модуляция каналов и пор митохондрий способствует улучшению их структуры и функции, и снижает интенсивность дегенеративных процессов в мышечной ткани дистрофин-дефицитных *mdx* мышей. Нами предположено, что одной из стратегий, которые могут быть использованы для коррекции патологии мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) является митохондриальная заместительная терапия, основанная на трансплантации аллогенных митохондрий в скелетную мускулатуру дистрофин-дефицитных мышей. В ходе работы нами были получены митохондрии из скелетных мышц (четырёхглавые мышцы бедра) здоровых мышей линии C57BL/10 (дикий тип). Митохондрии ресуспендировались в среде инкубации и вводились в мышцы передней и задней поверхности бедра *mdx* мышей с помощью туберкулинового шприца (в дозе 1 мкг/мг массы мышцы). Контрольные *mdx* мыши получали инъекции среды инкубации, не содержащей митохондрий. Инъекции производились через два дня на третий, каждое животное ( $n=12$ ) было подвергнуто 10 процедурам. Показано, что аллогенные митохондрии, предварительно окрашенные зондом MitoTracker Red, успешно интегрируются в скелетную мускулатуру *mdx* мышей-реципиентов. Это сопровождается улучшением структуры скелетной мускулатуры животных – наблюдается нормализация размера саркомеров, снижение интенсивности циклов дегенерации/регенерации, увеличение количества митохондрий, а также существенное уменьшение их размера. *mdx*-мышцы, получавшие инъекции аллогенных митохондрий, демонстрируют признаки улучшения мышечной функции в тесте силы хватки (Grip Strength Test). Митохондрии скелетных мышц *mdx* мышей-реципиентов характеризуются снижением скорости ADP-стимулированного дыхания (состояние 3) и параметра дыхательного контроля. Кроме того, отмечено снижение уровня МДА-продуктов по сравнению с контрольными *mdx* мышцами, что может свидетельствовать о снижении интенсивности перекисного окисления и окислительного стресса в скелетной мускулатуре.

Полученные результаты позволяют заключить, что митохондриальная заместительная терапия обладает терапевтическим эффектом, по крайней мере, на дистрофин-дефицитных мышцах.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-10006.*



**СОЗДАНИЕ КОЛЛЕКЦИИ ОБРАЗЦОВ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАЗВИТИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ**

Ефименко А. Ю.<sup>1,2\*</sup>, Виговский М. А.<sup>1,2,3</sup>, Григорьева О. А.<sup>1,2</sup>, Филиппов В. В.<sup>1</sup>, Бородай Я. Р.<sup>1</sup>, Марей М. В.<sup>4</sup>, Манухова Л. А.<sup>4</sup>, Вепхвадзе Т. Ф.<sup>2,3</sup>, Курочкина Н. С.<sup>3</sup>, Попов Д. В.<sup>2,3</sup>, Высоких М. Ю.<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Медицинский Научно-Образовательный Центр Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Факультет Фундаментальной Медицины Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Институт Медико-биологических Проблем РАН, г. Москва

<sup>4</sup>Национальный Медицинский Исследовательский Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>5</sup>Научно-Исследовательский Институт Физико-Химической Биологии им. А. Н. Белозерского Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: efimenkoay@my.msu.ru

На животных моделях показано, что одним из ранних признаков старения является нарушение функций скелетных мышц. У человека возрастное снижение массы и функциональных возможностей скелетных мышц (саркопения) приводит к развитию ряда возраст-ассоциированных заболеваний и к выраженному снижению качества жизни. Для изучения механизмов этих изменений необходимо создание репрезентативных коллекций образцов мышечной ткани людей разного возраста и с различным функциональным состоянием скелетных мышц.

В исследование были включены здоровые добровольцы (n=10, 35(25-43) лет, индекс массы тела (ИМТ) 22,5(18,9-29,4) кг/м<sup>2</sup>) и пациенты с первичным артрозом коленного/тазобедренного сустава молодого (n=7, 39(26-45) лет, ИМТ 25,8(25,4-30,9) кг/м<sup>2</sup>), среднего (n=20, 59(58-62) года, ИМТ 34(30-38) кг/м<sup>2</sup>) и пожилого (n=35, 72(66-83) года, ИМТ 30(21-43) кг/м<sup>2</sup>) возраста. Помимо стандартного клинического и лабораторного обследования, у них оценивали уровень физической активности и размер мышц бедра (компьютерная томография). Субъективная оценка двигательных возможностей и системные показатели воспаления были схожими между группами пациентов, но значительно отличались от здоровых добровольцев. При этом наблюдали прогрессирующее с возрастом снижение размеров мышц бедра и системные метаболические нарушения.

У всех добровольцев были взяты биоптаты скелетных мышц, полученные с помощью игольчатой биопсии или в ходе хирургической операции по эндопротезированию суставов, а также периферическая кровь. Аннотированная с образцами информация была собрана в базу данных. После первичного контроля качества всех образцов были подготовлены препараты для гистологического и иммуногистохимического анализа продольных срезов мышц, электронной микроскопии, оценки функции митохондрий и периферических митохондриальных киназ, транскриптомного и протеомного анализа.

Таким образом, нами была создана коллекция образцов скелетных мышц и крови (n=72), полученных от людей разного возраста с разным фенотипом и функциональным состоянием скелетных мышц, а также ассоциированная с ней база данных физиологических и биохимических исследований. Собранный материал стал основой для ряда комплексных исследований по выявлению роли физиологического старения и патологических процессов в развитии возраст-ассоциированных изменений в скелетных мышцах человека.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00405 (биоматериалы здоровых добровольцев), государственное задание МНОЦ МГУ имени М. В. Ломоносова (биоматериалы пациентов).*

**ИЗМЕНЕНИЕ ГЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ, ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ И СНИЖЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ**

Курочкина Н. С.<sup>1\*</sup>, Орлова М. А., Виговский М. А.<sup>2</sup>, Вепхвадзе Т. Ф.<sup>1,2</sup>, Махновский П. А.<sup>1</sup>, Григорьева О. А.<sup>2</sup>, Леднев Е. М.<sup>1</sup>, Ефименко А. Ю.<sup>2</sup>, Попов Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва

<sup>2</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\* e-mail: nadia\_sk@mail.ru

Возрастные изменения зависят от физиологического старения, а также от патологических процессов, для скелетной мышцы это в первую очередь хроническое снижение сократительной активности и воспаление. Цель работы – оценить вклад этих факторов в возраст-зависимые изменения экспрессии генов в скелетной мышце человека.

Для оценки транскриптомного (РНК-секвенирование) и протеомного (количественный масс-спектрометрический анализ) профилей брали пробы из *m. vastus lateralis* у пожилых (ОР, n=35, 72 (66-83) года) и молодых (УР, n=7, 39 (26-45) лет) пациентов с первичным артрозом коленного/тазобедренного сустава (модель старения на фоне выра-

женного снижения двигательной активности и системного воспаления), а также у молодых здоровых добровольцев (УН, n=10, 35 (25-43) лет).

У пожилых пациентов (ОР vs. УН) мРНК с повышенной экспрессией были ассоциированы с перестройкой внеклеточного матрикса, секретруемыми и мембранными белками и иммунным ответом; мРНК, снизившие экспрессию, – с дыхательными ферментами митохондрий и углеводно-жировым обменом, что соответствовало изменению протеомного профиля. При сравнении УР vs. УН количество мРНК, изменивших экспрессию, было в 1,5 раза меньше, при этом направленность изменений оказалась схожей. Для выявления генов, ассоциированных со старением, выделили мРНК и белки, однонаправленно изменяющие экспрессию при сравнении ОР vs. УН и УР vs. УН. Гены, увеличившие экспрессию, обогатили термин «репарация ДНК», снизившие экспрессию были ассоциированы с регуляторами структуры митохондрий и ферментами антиоксидантной системы.

Таким образом, впервые было показано, что 1) хроническое воспаление и снижение двигательной активности вызывают масштабные изменения транскриптома и протеома скелетной мышцы; эти факторы вносят наибольший вклад в возраст-зависимые изменения экспрессии мРНК и белков. 2) Изменения генной экспрессии, ассоциированные непосредственно со старением относительно малы и связаны с подавлением экспрессии мРНК митохондриальных антиоксидантных ферментов, регуляторов сборки митохондриальных комплексов и с компенсаторной активацией генов репарации ДНК. 3) Большинство возрастных изменений экспрессии мРНК тесно связаны с изменением содержания соответствующих белков; при этом возрастное увеличение содержания некоторых белков регулируются на уровне трансляции и/или деградации.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00405, государственное задание и программа развития МГУ им. М. В. Ломоносова.*

### РАННИЙ ТРАНСКРИПТОМНЫЙ ОТВЕТ НА ПРИЁМ ПИЩИ В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОЖИРЕНИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Махновский П. А.<sup>1\*</sup>, Леднев Е. М.<sup>1,2</sup>, Гаврилова А. О.<sup>2</sup>, Вепхадзе Т. Ф.<sup>1,3</sup>, Курочкина Н. С.<sup>1</sup>, Шестакова М. В.<sup>2</sup>, Попов Д. В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>НМИЦ эндокринологии Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: maxpauel@gmail.com

В норме скелетные мышцы составляют 30-40 % массы тела и играют ключевую роль в регуляции углеводного и жирового обмена в организме. На скелетные мышцы приходится до 80 % инсулинозависимого захвата глюкозы, что свидетельствует об исключительной роли этой ткани в развитии метаболических нарушений. Целью работы было сравнить ранний транскриптомный ответ на типичный однократный прием пищи в скелетных мышцах здоровых людей и пациентов с ожирением без диабета и с сахарным диабетом 2 типа (СД2Т).

Пробы ткани из m. vastus lateralis были взяты до и через 1 ч после приема смешанной пищи (Nestle Resource 2.0; 6 ккал/кг массы тела) у здоровых людей (ИМТ <25,0), пациентов (ИМТ ≥35,0) с ожирением (Ож) и пациентов с ожирением и СД2Т (по 10 человек в группе). Изменение транскриптомного профиля в мышце оценивали с помощью РНК секвенирования (NextSeq 550, Illumina). Для поиска потенциальных транскрипционных факторов, регулирующих транскриптомный ответ на прием пищи, исследовали обогащение сайтов связывания транскрипционных факторов в индивидуальных промоторах скелетных мышц человека (метод позиционных весовых матриц).

В скелетной мышце здоровых людей прием пищи вызвал изменение экспрессии более 100 мРНК, что, вероятно, в основном связано с повышением секреции инсулина. В группе Ож+СД2Т наблюдалось нарушение регуляции экспрессии генов в ответ на приём смешанной пищи: детектировано более чем в два раза меньшее количество дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ), при этом лишь небольшая часть их них перекрывалась с генным ответом у здоровых людей. Транскриптомный ответ в скелетных мышцах группы с ожирением также был менее выражен, чем у контроля; более того, он отличался от ответа в группе Ож+СД2Т. Анализ функционального обогащения выявил термины, относящиеся к клеточной мембране и секретруемым белкам, регуляции транскрипции, пролиферации клеток, ангиогенезу и биологическим ритмам. ДЭГ в группе Ож были ассоциированы только с регуляторами транскрипции. Эти регуляторы мало пересекались с обнаруженными в контрольной группе. С помощью метода позиционных весовых матриц мы предсказали регуляторы генного ответа на приём пищи у здоровых людей, они включали мишени инсулинового и АКТ-сигналинга (FOXO, FOXK, SMAD2/3, RARA, MAX, GATA2, TEAD, SREBF), при этом в группах Ож и Ож+СД2Т эти регуляторы не были обнаружены.

Таким образом, ожирение и СД2Т снижают постпрандиальный генный ответ, а также индуцируют экспрессию других генов. Эти различия могут быть связаны с нарушением активности ряда предсказанных транскрипционных факторов, в том числе инсулинозависимых.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-10146).*

**ВЛИЯНИЕ БЕЛКОВ HSP70 НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ И ФУНКЦИИ  
СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ D. MELANOGASTER**

Попов Д. В.<sup>1,2\*</sup>, Кукушкина И. В.<sup>1,2</sup>, Вавилов Н. Э.<sup>3</sup>, Курочкина Н. С.<sup>1</sup>, Згода В. Г.<sup>3</sup>, Махновский П. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича,  
г. Москва

\*e-mail: danil-popov@yandex.ru

Белки теплового шока регулируют фолдинг и транспорт множества белков (включая белки митохондрий), тем самым контролируя клеточный протеостаз. Цель исследования изучить влияние белков Hsp70 на продолжительность жизни и функции скелетной мышцы *D. Melanogaster*.

Семейство *Hsp70* включает более десятка генов, поэтому для исследования их эффектов была выбрана модель – линия мух *Drosophila melanogaster* (*Hsp70*-) с нокаутом шести генов из семейства *Hsp70* (*Df(3R)Hsp70A*, *Df(3R)Hsp70B*) и контрольная родительская линия *w1118*. У самцов обеих линий исследовали продолжительность жизни и функциональное состояние мух – скорость бега вверх. Используя РНК секвенирование и панорамный количественный (с изотопной изобарической меткой) масс-спектрометрический протеомный анализ, оценивали возраст-зависимые (40 дней vs. 20 дней vs. 10 дней) и генотип-зависимые (*Hsp70*- vs. *w1118*) изменения в экспрессии генов в ногах мух, состоящих преимущественно из скелетных мышц. Затем исследовали эффекты хронически повышенной локомоторной активности (геотаксис-индуцированный бег вверх по стенке пробирки).

Средняя продолжительность жизни у *Hsp70*- была несколько ниже, чем у контроля. Скорость бега мух *Hsp70*- по вертикали была в два раза ниже, чем у *w1118*. При этом, регулярные тренировки увеличили скорость бега у мух контрольной линии относительно нетренированного контроля и не повлияли на этот показатель у мух *Hsp70*-. Исследование транскриптома и протеома ног выявило значительные различия между линиями, связанные с энергетическим метаболизмом и иммунным ответом, что вероятно связано со стрессом эндоплазматического ретикулума, вызванного нарушением фолдинга различных белков. Биоинформатический анализ показал, что *Hsp70*-зависимые изменения генной экспрессии в скелетных мышцах ассоциированы со снижением активности транскрипционных факторов-регуляторов метаболизма (например, ERR), и активации NFκB-сигнальных путей.

Таким образом, гены семейства *Hsp70* оказывают небольшое негативное влияние на продолжительность жизни мух как в обычных условиях, так и при хроническом увеличении локомоторной активности. При этом они выражено снижают функциональные возможности скелетных мышц (скорость бега вверх), что связано с масштабными изменениями генной экспрессии в скелетной мышце.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00405.

---

**Постерная секция: Молекулярная физиология поперечно-полосатых мышц \ Скелетная  
мышца: регенерация, патология и старение**

**Пороговые значения индексов мышечной массы на уровне позвонков  
Th<sub>XII</sub> и L<sub>III</sub> по данным компьютерной томографии в диагностике  
саркопении у населения России**

Башков А. Н. \*, Сушков А. И., Шикунев Д. А.

Федеральный медико-биофизический центр им. А. И. Бурназяна, г. Москва

\*e-mail: abashkov@yandex.ru

Для диагностики саркопении в популяциях различных стран и регионов мира определены собственные пороговые значения индексов мышечной массы (*Derstine et al., 2018; Ufuk et al., 2019*). Для получения аналогичных данных в отношении населения России проведен ретроспективный КТ-анализ органов брюшной полости 310 доноров печени (151 женщина, 159 мужчин), проживавших в различных регионах страны. Анализ, который проводили два врача-рентгенолога со стажем работы более 10 лет, включал в себя определение площадей скелетных мышц на уровне позвонков Th<sub>XII</sub> и L<sub>III</sub> с последующим вычислением индексов мышечной массы с нормализацией по росту. Продемонстрирована высокая степень корреляции результатов определения площадей скелетных мышц на уровнях Th<sub>XII</sub> и L<sub>III</sub> двумя врачами-рентгенологами ( $r=0,98$ ). Пороговые значения индексов мышечной массы вычислены двумя методами: как разница среднего значения и двух стандартных отклонений, а также как 2,5 процентиль. На уровне Th<sub>XII</sub> у женщин пороговые значения составили  $EMI_{Th_{XII}}$  6,4 и 7  $cm^2/m^2$ ,  $SMI_{Th_{XII}}$  15,7 и 18,6  $cm^2/m^2$  соответственно; у мужчин  $EMI_{Th_{XII}}$  8,4 и 9,2  $cm^2/m^2$ ,  $SMI_{Th_{XII}}$  20,1 и 23,1  $cm^2/m^2$  соответственно. На уровне L<sub>III</sub> у женщин пороговые значения составили  $PMI_{L_{III}}$  2,4 и 2,4  $cm^2/m^2$ ,  $SMI_{L_{III}}$  28,4 и 32,1  $cm^2/m^2$  соответственно; у мужчин  $PMI_{L_{III}}$  2,9 и 4,9  $cm^2/m^2$ ,  $SMI_{L_{III}}$  38,2 и 41,1  $cm^2/m^2$  соответственно.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ФОСФОРИЛОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА С НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ**

Бельдия Е. А.<sup>1,2\*</sup>, Кочурова А. М.<sup>1</sup>, Логвинова Д. С.<sup>3</sup>, Нефедова В. В.<sup>3</sup>, Клейменов С. Ю.<sup>3,4</sup>, Бершицкий С. Ю.<sup>1</sup>, Матюшенко А. М.<sup>3</sup>, Копылова Г. В.<sup>1</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>УрФУ, г. Екатеринбург

<sup>3</sup>Институт биохимии им. А. Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

<sup>4</sup>Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва

\*e-mail: zgupkabeldya@gmail.com

Сокращение сердца осуществляется благодаря взаимодействию миозина с актином и регулируется кальцием через тропонин-тропомиозиновую систему. В кальциевой регуляции сокращения принимает участие сердечный миозин-связывающий белок-С (сМуВР-С), в N-концевой части которого находятся сайты фосфорилирования (Ser275, Ser284 и Ser304). Фосфорилирование сМуВР-С увеличивает вероятность связывания миозина с актином и ускоряет развитие силы (Sadauyappan, de Tombe, 2012; Lynch с соавт., 2021). Мы изучили влияние фосфорилирования сМуВР-С на актин-миозиновое взаимодействие.

Актин экстрагировали из скелетных мышц кролика, миозин – из левого желудочка сердца свиньи. Сердечный альфа-тропомиозин (Трм) и тропониновый комплекс (Тп) человека экспрессировали в *E. coli*. Регулируемые тонкие нити реконструировали из F-актина, Тп и Трм. N-терминальные фрагменты сМуВР-С (C0-C2 фрагменты) дикого типа (WT) и с заменами S275D, S284D и S304D, имитирующими фосфорилирование, экспрессировали в *E. coli*. Влияние фосфорилирования сМуВР-С на актин-миозиновое взаимодействие изучали в *in vitro* подвижной системе (ИПС). Структурные особенности C0-C2 фрагмента исследовали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии. Влияние фосфорилирования сМуВР-С на термостабильность актин-Трм комплекса анализировали по светорассеиванию.

Фосфорилирование не влияло на доменную структуру C0-C2 фрагмента. Добавление C0-C2 фрагмента увеличивало термостабильность актин-Трм комплекса, а фосфорилирование сМуВР-С не влияло на неё. Добавление 0.5  $\mu$ M C0-C2 фрагмента на 25 % снижало максимальную скорость тонких нитей по миозину в ИПС и существенно увеличивало её кальциевую чувствительность. Фосфорилированные формы C0-C2 фрагмента на 30 % уменьшали максимальную скорость нитей, их кальциевую чувствительность (с  $5.72 \pm 0.02$  для WT C0-C2 до  $5.34 \pm 0.03$  с S304D C0-C2 и  $5.50 \pm 0.04$  с S274D/S285D C0-C2) и коэффициент кооперативности Хилла по сравнению с нефосфорилированной формой. Кроме того, фосфорилирование увеличивало скорость тонких нитей при низких концентрациях кальция. C0-C2 фрагмент и его фосфорилированные формы усиливали мости-мостиковую кооперативность актин-миозинового взаимодействия.

Полученные результаты указывают на то, что молекулярный механизм влияния фосфорилирования сМуВР-С на актин-миозиновое взаимодействие различен при насыщающей и ненасыщающей концентрациях кальция.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН и поддержаны грантом Российского научного фонда № 22-14-00174.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ РОЛИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ТАЙТИНА (*TTN*) В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗА КАРДИОМИОПАТИЙ**

Вахрушев Ю. А.\*

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: thevakhr@gmail.com

**Введение.** Мутации в гене *TTN*, кодирующем белок тайтин, приводят к снижению устойчивости структуры и неправильному формированию саркомера, а также аномальной сборке миофибрилл. На сегодняшний день существует очень ограниченное количество исследований генотип-фенотипических связей, позволяющих установить четкие корреляции между вариантами в гене *TTN* и их ассоциированными фенотипами.

**Методы исследования.** Для поиска генетических вариантов была применена технология секвенирования нового поколения. Для создания зондов был использован сервис Agilent Sure Design. Секвенирование было выполнено при помощи прибора Illumina MiSeq. Найденные генетические варианты были подтверждены при помощи полуавтоматического секвенирования по Сэнгеру при помощи прибора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer.

**Результаты.** Частота редких (менее 0,1 %) однонуклеотидных вариантов в генах *TTN* и *RBM20* в группе относительно здоровых мужчин – жителей Северо-Западного региона России составляет 15,1 % для *TTN* и значимо не отличается от информации, представленной в международных базах данных. Частота укорачивающих вариантов в гене *TTN* в группе относительно здоровых мужчин – жителей Северо-Западного региона России составляет 2,6 %, а вариантов в сайтах сплайсинга – 4,2 %, что значимо сопоставимо с информацией, представленной в международных

базах данных. Среди различных кардиомиопатий (КМП), ассоциированных с вариантами в гене *TTN*, преобладают формы с дилатационным фенотипом развившимся на фоне укорачивающих вариантов тайтина (*TTNtv*). У пациентов с различными формами КМП частота редких (менее <0,1 %) вариантов в гене *TTN* значимо выше по сравнению с группой относительно здоровых мужчин – жителей Северо-Западного региона России. Для кардиомиопатий с дилатационным характером более высокая доля редких вариантов неопределенной значимости, вариантов в экзонах с высоким уровнем индекса сплайсинга (PSI), а также вариантов, нарушающих структурные характеристики белка.

**Заключение.** В результате выполненной работы были получены новые данные о частоте и характере вариантов в гене *TTN* в популяции жителей северо-запада России, охарактеризован спектр вариантов в генах *TTN* и *RBM20*, участвующего в критических процессах сплайсинга тайтина, среди причин развития первичных кардиомиопатий, спектр вариантов в вышеназванных генах при КМП, обусловленных мутациями в других генах и их вклад с течением заболевания и его клиническую картину.

### **ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ АМФ-АКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ И ИНГИБИТОРА ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ 1В ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ПЕРВИЧНЫХ МИОБЛАСТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ АТРОФИРОВАННОЙ *M. SOLEUS* КРЫСЫ, СПОСОБСТВУЕТ УСИЛЕНИЮ АПОПТОЗА**

Вильчинская Н. А.\*, Туртикова О. В., Мирзоев Т. М., Шенкман Б. С.

Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН,  
г. Москва

\*e-mail: vilchinskayanatalia@gmail.com

В предыдущих исследованиях выявлено снижение активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) при дифференцировке миобластов, выделенных из *m. soleus* после действия моделируемой гравитационной разгрузки. В миобластах мышц, полученных от старых животных, наблюдалось усиление апоптоза и снижение фосфорилирования АМПК и ингибитора циклин-зависимой киназы 1В (p27Kip1). При активации АМПК или оверэкспрессии p27Kip1 в этих клетках происходило подавление апоптоза. Мы предположили, что снижение активности АМПК во время дифференцировки миобластов, изолированных из атрофированной вследствие гравитационной разгрузки мышцы, может приводить к усилению апоптотических процессов. Цель исследования состояла в оценке выраженности апоптоза, сопровождающего дифференцировку миобластов, выделенных из *m. soleus* после вывешивания, и изучении участия АМПК и p27Kip1 в регуляции этих процессов.

Для предотвращения снижения фосфорилирования АМПК при дифференцировке миобластов *in vitro*, выделенных из *m. soleus* крыс после 7-сут. антигравитационного вывешивания (HS), был применен специфический активатор АМПК – АICAR. Методом TUNEL выявляли апоптотические клетки при дифференцировке миобластов. С помощью метода ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга оценивали уровень экспрессии и активность маркеров апоптоза.

У миобластов, полученных из камбаловидных мышц крыс после 7-суточного вывешивания, содержание апоптотических клеток было повышено на 38 % по сравнению со значениями контрольной группы, при инкубации таких миобластов с АICAR апоптотических клеток практически не обнаружено, так же, как и в контрольных культурах миобластов. В дифференцирующихся миобластах группы HS наблюдается снижение содержания p-АМПК и p-p27Kip1 по сравнению с контрольными миобластами, при инкубации таких миобластов с АICAR содержание этих белков не отличается от уровня контрольной группы. В дифференцирующихся миобластах группы HS наблюдалось значительное увеличение экспрессии мРНК маркеров апоптоза: BAX, каспазы-9, каспазы-3, p53 по сравнению с миобластами контрольной группы. Инкубация таких миобластов с АICAR предотвращала усиление экспрессии маркеров апоптоза.

Таким образом, в культуре дифференцирующихся миобластов, выделенных из *m. soleus* крыс после 7-суточной моделируемой гравитационной разгрузки, произошло увеличение количества апоптотических клеток, а также увеличилась экспрессия маркеров апоптоза. Активация апоптоза сопровождалась дефосфорилированием АМПК и p27Kip1.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-10080.

### **ВЛИЯНИЕ ФОТОМОДУЛЯЦИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИОСАТЕЛИТОЦИТОВ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ МЫШЦЫ**

Головнева Е. С.\*, Тахавиев Р. В., Брюхин Г. В.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

\*e-mail: micron30@mail.ru

Несмотря на наличие разнообразных лечебных методов, стимулирующих регенерацию мышц, получаемый результат далек от полного восстановления мышечной ткани. Лазерное терапевтическое воздействие способно усилить пролиферативные способности клеток в различных тканях, однако особенности реакций клеток камбиального

резерва (миосателлитоцитов) на фотомодуляцию практически не изучались.

В эксперименте было использовано 158 самцов крыс Wistar. Моделирование повреждения мышцы – скальпельная резанная рана *m. gastrocnemius* без ушивания. Воздействие осуществляли лазерами 970 нм и 520 нм с экспозициями 60 и 180 с. Животных выводили из эксперимента с 1-х по 30-е сутки. Гистологические срезы мышц окрашивались гематоксилин-эозином, толуидиновым синим и иммуногистохимически с использованием антител к MyoD.

Экспрессия MyoD была выявлена не только в мелких гиперхромных ядрах по периферии мышечного волокна, но и в гипохромных ядрах, которые при окраске гематоксилин-эозин относят к ядрам зрелых миофибрилл. **Количество** MyoD<sup>+</sup> ядер в лазерных группах было достоверно выше на 3 и 7 сутки, при экспозиции 60 с. **Площадь** MyoD<sup>+</sup> ядер достоверно увеличивалась в группах лазерного воздействия на 3 сутки при ИКЛ 180 с и 7 сутки при всех видах лазерного воздействия, и была выше уровня динамического контроля на всех последующих сроках. Так как MyoD принадлежит к семейству белков, известных как миогенные регуляторные факторы и играет ключевую роль в регуляции дифференцировки мышц, увеличение его содержания можно расценивать как повышение активности регенеративных процессов, что также подтверждается динамикой морфометрических характеристик миоцитов. Механизмы, благодаря которым может реализоваться прямое активирующее воздействие лазерного излучения на миосателлитоциты связаны с известным феноменом изменения проницаемости мембран клетки для ионов кальция. Увеличение концентрации кальция, через кальмодулин, может вызывать модификацию гистоновых белков и гетерохроматина, что приводит к повышению экспрессии гена детерминирующего миогенез и белка MyoD.

Таким образом, воздействие зеленого и инфракрасного лазерного излучения на поврежденную скелетную мышечную ткань способствует сохранению пула миоядер, ранней пролиферации камбиальных элементов и приводит к увеличению количества и площади ядер активированных (MyoD<sup>+</sup>) миосателлитоцитов.

### ВЛИЯНИЕ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ

Еримбетов К. Т.<sup>1\*</sup>, Обвинцева О. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МИРЭА – Российский технологический университет, г. Москва

<sup>2</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ им. Л. К. Эрнста», г. Боровск

\*e-mail: erimbetovkt@mail.ru

Скелетные мышцы относятся к динамичным и пластичным тканям, которая способна изменять свой собственный размер или силу под воздействием различных факторов. Известно несколько мышечных дистрофических расстройств, но разработка методов их лечения находится на ранней стадии. Мышечная дисфункция встречается не только у пациентов с дистрофией, но и в процессе старения происходит постепенная потеря мышечной функции, что оказывает значительное негативное воздействие на здоровье человека, увеличивая риск падений и повреждений, потерю подвижности и независимости.

Поддержание баланса между синтезом и распадом белков в скелетных мышцах является необходимым условием для нормального роста и здоровья. Генетические факторы, гормоны, аминокислоты, фитостероиды, роданины, β-агонисты влияют на метаболизм белка в скелетных мышцах через сигнальные пути. Несколько сетей передачи сигналов направляют и координируют эти процессы, способствуя поддержанию белкового гомеостаза. Ключевым моментом является координация внутриклеточных процессов, осуществляемых с участием различных химическими сигналами, которые отражают влияние факторов питания и гормонального статуса, состояние энергетического обмена, физическую активность и медиаторы стрессовых воздействий.

Одним из сигнальных молекул способных воздействовать на процессы метаболизма в скелетных мышцах через фосфатидилинозитол-3-киназный сигнальный путь, обеспечивающий активирование протеинкиназы В является 20-гидроксиэксистерон. В наших исследованиях показано, что его белково-анаболический эффект в мышцах не связан с его влиянием на синтез мРНК, а является лишь отражением ускорения трансляционных процессов за счёт сопряжённой стимуляции инициации трансляции и элонгации. Другой сигнальной молекулой способной воздействовать на функциональное состояние скелетных мышц является производное роданина 3-(2-фенилэтил)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-он, которое, обладает ингибирующим действием в отношении киназы гликогенсинтазы 3β. Показано, что производное роданина активировало метаболические процессы в скелетных мышцах, обеспечивая её рост и развитие.

### КАНАЛЫ SERCA УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ СИГНАЛИНГА ПРИ ТРЕХСУТОЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ МЫШЦ КРЫС

Зарипова К. А.\*, Белова С. П., Шенкман Б. С., Немировская Т. Л.

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: katsu.no.himitsu@gmail.com

Функциональная разгрузка скелетных мышц приводит к атрофии в результате нарушающегося баланса между синтезом и деградацией белка. АТФ и «медленный» Ca<sup>2+</sup> могут стимулировать запуск этих процессов. Мы предпо-

ложили, что при функциональной разгрузке SERCA инактивируется, из-за чего кальций может накапливаться в цитоплазме и активировать катаболические сигнальные пути.

Для проверки гипотезы был применён CDN1163 специфический активатор SERCA в модели функциональной разгрузки по методу Ильина-Новикова в модификации Morey–Holton. Для эксперимента были взяты 24 самца крыс Wistar, которые были разделены на 3 группы по 8 животных: С–контроль; HS–трехдневное вывешивание; CDN–трехдневное вывешивание с введением CDN1163 (50 мг/кг веса животного, внутривенно). Эксперимент был одобрен комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ–ИМБП РАН (протокол № 584).

Впервые было обнаружено, что при 3-дневной функциональной разгрузке *m. soleus* введение активатора SERCA не влияло на маркеры mTORC1-зависимого сигналинга, но предотвращало снижение фосфорилирования анаболических маркеров–GSK3b, eEF2 и белка S6 малой субъединицы рибосомы (Ser240/244 и Ser235/236), что в совокупности могло способствовать улучшению эффективности трансляции. Активатор SERCA CDN1163 влияет на регуляцию Ca-зависимых сигнальных путей при мышечной разгрузке, через изменение фосфорилирования CaMKII и уровня IP3R. Предотвращено увеличение экспрессии мРНК MurF1 (но не MAFbx) и замедленно увеличение экспрессии Cbl-b и убиквитина. Транскрипционные факторы FoxO3 и MYOG активируются при функциональной разгрузке *m. soleus*, но к регуляции экспрессии E3 лигаз при активировании SERCA может иметь отношение MYOG.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00228.*

### УЧАСТИЕ СУКЦИНАТА В РЕГУЛЯЦИИ МИОГЕНЕЗА КЛЕТОК ЛИНИИ C2C12

Исаева М. О. \*, Гаджиева Ф. Т., Абаленихина Ю. В., Шулькин А. В.

*ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань*

\*e-mail: mia.poroshina@yandex.ru

**Введение.** Сукцинат является метаболитом цикла трикарбоновых кислот, а также субстратом для II комплекса дыхательной цепи. Кроме этого, для него описана сигнальная функция через сукцинатные рецепторы (SUCNR1). Клеточная линия C2C12-миосателлиты мышечной ткани мышей, которые используют для изучения этапов миогенеза.

**Цель** – изучить влияние сукцината на процесс миогенеза клеток линии C2C12 и роль SUCNR1 в данном процессе.

**Методы исследования:** исследование выполнено на клетках линии C2C12 (Институт биологии и гена, г. Москва). В ходе работы были сформированы следующие экспериментальные группы: клетки до дифференцировки, 7 день дифференцировки, воздействие сукцината (10мкМ) в течение 7 дней дифференцировки, ингибирование сигнального пути SUCNR1 с помощью Pertussis Toxin (100 нг/мл) 7 дней. Относительное количество SUCNR1 оценивали методом вестерн блот. Индекс миогенеза рассчитывали по формуле:  $IM=A-B/C-1$ , где IM–индекс миогенеза, А–количество ядер в многоядерных клеточных структурах, В–количество многоядерных клеточных структур, С–количество ядер в п. з. Результаты анализировали в программе GraphPad Prism с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), парные сравнения с контролем выполняли с помощью теста Даннетта.

**Результаты.** В ходе работы было получено, что индекс миогенеза до дифференцировки составил 0 %, на 7 день дифференцировки был выше на 77 % ( $p<0,05$ ), при внесении в питательную среду сукцината возрастал относительно клеток до дифференцировки на 89 % ( $p<0,05$ ) и относительного 7 дня дифференцировки на 15,6 % ( $p<0,05$ ). Относительное количество SUCNR1 в экспериментальной группе до дифференцировки было принято за 1, на 7 день дифференцировки составило 1,47 ( $p<0,05$ ), при внесении сукцината– 2,5, что статистически значимо выше относительно группы до дифференцировки и на 7 день дифференцировки клеток ( $p<0,05$ ). Следовательно, при дифференцировке клеток количество SUCNR1 увеличивается. Для оценки роли SUCNR1 в дифференцировке мышечных клеток выполняли его ингибирование с помощью Pertussis Toxin, что приводило к замедлению процесса миогенеза. Индекс миогенеза снижался на 22 % относительно 7 дня дифференцировки и на 32,6 % ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой сукцинат.

**Заключение.** Сукцинат в концентрации 10 мкМ индуцирует процесс миогенеза клеток линии C2C12 через сукцинатные рецепторы (SUCNR1).

*Финансовая поддержка: внутривузовский грант молодых ученых Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова на 2023 (Договор № 3/23).*

### ВЛИЯНИЕ ФИЛАМИНА С (FLNC) НА ДИНАМИКУ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В C2C12

Клименко Е. С.<sup>1\*</sup>, Сухарева К. С.<sup>1</sup>, Власова Ю. А.<sup>1</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Department of Women's and Children's Health and Center for Molecular Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

\*e-mail: klimenko\_es@almazovcentre.com

**Введение.** Для обеспечения механической целостности саркомера в мышечных клетках большое значение имеет филламин С, кодируемый геном *FLNC*. Мутации в этом гене ассоциированы с развитием миопатий и кардиоми-

опатий. Нарушение функциональной активности мышечных клеток вследствие дефектов филамина С может быть детерминировано изменением динамики  $Ca^{2+}$ , поскольку перестройка актинового цитоскелета и структуры Z-дисков может нарушить взаимосвязь саркоплазматического ретикулума и каналов наружной клеточной мембраны.

**Методы исследования.** В работе использовались 2 линии клеток: C2C12 дикого типа (WT) и C2C12, нокаутные по гену *FLNC* (FLNCKo). Были проведены эксперименты с миоблестами и дифференцированными клетками (5 дней) каждой линии. Для визуализации ионов кальция в цитозоле использовался флуоресцентный зонд Fluo-4AM. Для определения объема саркоплазматического ретикулума (СПР) клетки C2C12 обрабатывались 1 мкМ тапсигаргина (TG) в среде, свободной от  $Ca^{2+}$ . Для определения функциональной активности депо-опосредованного входа кальция (SOCE) среда менялась на кальцийсодержащую. Для TG-пики были рассчитаны площади под кривой (AUC).

**Результаты.** В клетках FLNCKo на 5 день дифференцировки амплитуда ответа была выше, чем в WT миотрубках, но не наблюдалось различий с миоблестами обеих линий. В клетках FLNCKo 5d AUC до пика была достоверно меньше, чем в WT-миотрубках, что позволяет исключить больший объем СПР в FLNCKo. Скорость роста амплитуды и возврата к базальному значению в FLNCKo 5d достоверно выше, чем у WT. При добавлении  $Ca^{2+}$  в среду в дифференцированных клетках FLNCKo амплитуда ответа не отличается от недифференцированных клеток FLNCKo, но была достоверно ниже, чем в миотрубках и бластах линии WT.

**Заключение.** В линии FLNCKo, как на 5 день дифференцировки, так и в недифференцированных клетках, отмечается большая динамика и изменение скоростных показателей кальциевых транзиентов по сравнению с миотрубками линии WT. Параметры активности SOCE в линии FLNCKo между бластами и дифференцированными клетками, вероятно, по причине отсутствия полноценной дифференцировки.

*Финансовая поддержка: грант № 20-15-00271-П.*

### ВЛИЯНИЕ N-ТЕРМИНАЛЬНЫХ ФРАГМЕНТОВ СМУВР-С НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ В ЖЕЛУДОЧКАХ И ПРЕДСЕРДИЯХ

Кочурова А. М.<sup>1</sup>, Бельдия Е. А.<sup>1,2</sup>, Копылова Г. В.<sup>1</sup>, Нефедова В. В.<sup>3</sup>, Матюшенко А. М.<sup>3</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>, Бершицкий С. Ю.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург

<sup>3</sup>Институт биохимии им. А. Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

\*e-mail: serg.bersh@gmail.com

Сердечный миозин-связывающий белок-С (сМуВР-С) участвует в регуляции сокращения миокарда. Молекула сМуВР-С имеет массу ~150 кДа и состоит из 8 иммуноглобулиновых и 3 фибронектиновых доменов, обозначаемых от С0 на N-конце до С10 на С-конце. В N-конце сМуВР-С находятся сайты взаимодействия с белками тонкой и толстой нитей. С0 домен связывает регуляторную лёгкую цепь миозина, домены С1-С2 – субфрагмент-2 миозина, а домены С0-С2 и линкерные участки между ними взаимодействуют с актином. С1 домен взаимодействует с тропомиозином. Мы сравнили влияние N-терминальных фрагментов сМуВР-С на актин-миозиновое взаимодействие в желудочках и предсердиях, используя *in vitro* подвижную систему (ИПС).

Миозин экстрагировали из левого желудочка и предсердия сердца свиньи. Сердечные альфа-тропомиозин (Трп), тропонин (Тп) и С0, С0-С1 и С0-С2 фрагменты сМуВР-С человека экспрессировали в *E. coli*. Тонкие филаменты реконструировали из F-актина, Тп и Трп.

Зависимость скорости скольжения F-актина и F-актин-Трп филаментов по миозину от концентрации фрагментов сМуВР-С в ИПС была не монотонной. С миозином желудочков фрагменты С0 и С0-С1 в концентрациях около 400 нМ и 250 нМ увеличивали скорость F-актина, а фрагмент С0-С2 дозо-зависимо снижал её. Фрагменты увеличивали скорость F-актин-Трп филаментов по миозину желудочков ~ на 30 % при концентрациях около 270 нМ для С0, 120 нМ для С0-С1 и 150 нМ для С0-С2. С миозином предсердий С0 не влиял на скорость F-актина и увеличивал скорость F-актин-Трп филаментов при концентрациях > 2,5 мкМ. Для увеличения скорости филаментов по миозину предсердий требовалось в 2.5 раза больше С0-С1 и С0-С2 фрагментов, чем с миозином желудочков. С миозином желудочков фрагмент С0 не влиял на  $Ca^{2+}$  зависимость скорости тонких филаментов. Фрагмент С0-С1 уменьшал на 15 % максимальную скорость ( $V_{max}$ ) филаментов; фрагмент С0-С2 уменьшал на 20 %  $V_{max}$  и коэффициент кооперативности Хилла и значительно увеличивал  $Ca^{2+}$  чувствительность скорости. С миозином предсердий фрагменты С0 и С0-С1 не влияли на кальциевую зависимость скорости, а фрагмент С0-С2 на 50 % уменьшал  $V_{max}$  филаментов и значительно увеличивал её  $Ca^{2+}$  чувствительность.

Таким образом, N-терминальные фрагменты сМуВР-С по-разному влияют на актин-миозиновое взаимодействие в предсердиях и желудочках, что может быть связано с особенностями их взаимодействия с предсердной и желудочковой изоформами регуляторной лёгкой цепи миозина.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00174.*



**ВЛИЯНИЕ ТРОПОМОДУЛИНА НА АКТИН-МИОЗИНОВОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
ЗАВИСИТ ОТ ИЗОФОРМНОГО СОСТАВА СОКРАТИТЕЛЬНЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ  
БЕЛКОВ ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТЫХ МЫШЦ**

Кочурова А. М.<sup>1\*</sup>, Бельдия Е. А.<sup>1,2</sup>, Сазонова Е.<sup>1,2</sup>, Нефедова В. В.<sup>3</sup>, Матюшенко А. М.<sup>3</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>,  
Копылова Г. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>УрФУ, г. Екатеринбург

<sup>3</sup>Институт биохимии им. А. Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, г. Москва

\*e-mail: kochurova.a.m@mail.ru

Для функционирования поперечнополосатых мышц важна структурная упорядоченность сократительного аппарата миоцита. Длина и стабильность тонких филаментов контролируется рядом белков, к которым относятся белки семейства тропомодулинов/лейомодинов. Тропомодулин (Tmod) взаимодействует с медленно растущим минус-концом актинового филамента и двумя молекулами тропомиозина (Trpm). Недавно было показано, что в скелетных мышцах Tmod принимает участие в активации тонких филаментов и влияет на силу, развиваемую мышцами. В сократительном аппарате саркомера миокарда и скелетных мышц экспрессируется изоформа Tmod1. Мы изучили влияние Tmod1 на актин-миозиновое взаимодействие с помощью *in vitro* подвижной системы (ИПС).

Использовали миозин из левого желудочка сердца овцы и быстрый скелетный миозин кролика. Актин и скелетный тропонин (Tn) выделяли из поясничной мышцы кролика. Сердечный тропонин человека (Tn), альфа (Trpm1.1) и каппа (Trpm1.2) тропомиозин и Tmod1 экспрессировались в *E. coli*. Регулируемые тонкие филаменты реконструировали из актина. Trpm и Tn. В экспериментах с сердечным миозином использовали тонкие филаменты, содержащие сердечный Tn, со скелетным миозином – скелетный Tn.

Обнаружено, что Tmod1 дозо-зависимо снижает скорость скольжения F-actin-Trpm1.1 филаментов по сердечному миозину в ИПС и не влияет на скорость F-actin-Trpm1.2 филаментов по сердечному миозину и F-actin-Trpm1.1 филаментов по скелетному миозину. Tmod1 снижал кальциевую чувствительность скорости тонких филаментов, содержащих Trpm1.1, с сердечным миозином и не влиял на нее со скелетным. Одним из механизмов регуляции актин-миозинового взаимодействия является мостик-мостиковая кооперативность (Xb-Xb кооперативность). Tmod1 усиливал Xb-Xb кооперативность с сердечным миозином, снижая концентрацию миозина, при которой скорость становится полумаксимальной. Особенности эффектов Tmod1 можно объяснить следующим образом. N-терминальная часть молекулы т Trpm играет важную роль во взаимодействии Tmod с минус-концом тонкого филамента. Показано, что Tmod1 с разной аффинностью связывают изоформы немышечных тропомиозинов и Trpm1.1. Изоформы Trpm1.1 и Trpm1.2 отличаются аминокислотной последовательностью N-терминальной части. Кроме того, известно, что скелетный и сердечный миозины по-разному активируют тонкий филамент.

Таким образом, влияние тропомодулина на актин-миозиновое взаимодействие зависит от изоформного состава сократительных и регуляторных белков поперечнополосатых мышц.

Поддержан грантом Российского научного фонда № 22-24-00729.

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МИОЗИНА ИЗ МИОКАРДИАЛЬНЫХ РУКАВОВ  
ЛЕГОЧНЫХ ВЕН**

Кочурова А. М.<sup>1\*</sup>, Копылова Г. В.<sup>1</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>УрФУ, г. Екатеринбург

\*e-mail: cmybp@mail.com

Электрофизиологические характеристики кардиомиоцитов миокардиальных «рукавов» легочных и полых вен интенсивно изучаются так, как область их впадения в левое и правое предсердие является источником эктопической активности и причиной фибрилляции предсердий. Показано, что электрофизиологические характеристики этих кардиомиоцитов отличаются от характеристик кардиомиоцитов левого и правого предсердия. Растяжение активирует механо-чувствительные хлорные каналы и стимулирует спонтанную активность кардиомиоцитов, что может спровоцировать фибрилляцию предсердий. Механическая активность кардиомиоцитов влияет на динамику внутриклеточного кальция и может способствовать их спонтанной активности и аритмогенезу. Показано, что изолированные препараты миокарда левого предсердия и непарной вены крыс отличаются по скорости сокращения и по ответу на действие изопроterenола. Мы сравнили функциональные характеристики миозина из миокардиальных «рукавов» легочных вен и левого предсердия и желудочка сердца овцы.

Актин экстрагировали из скелетных мышц кролика, миозин – из левого предсердия (ЛП), левого желудочка (ЛЖ) и миокардиальных «рукавов» легочных вен (ЛВ) овцы. Сердечный альфа-тропомиозин и тропониновый комплекс человека экспрессировали в *E. coli*. Регулируемые тонкие нити реконструировали из F-актина, тропонина и тропомиозина. Мы сравнили характеристики кальциевой регуляции миозина из ЛП, ЛЖ и ЛВ. Для этого мы проанализировали кальциевую зависимость скорости скольжения тонких филаментов по миозину в *in vitro* подвижной

системе и определили максимальную скорость скольжения филаментов при насыщающей концентрации кальция, кальциевую чувствительность скорости ( $pCa_{50}$ ) и коэффициент кооперативности Хилла этой зависимости.

Обнаружено, что функциональные свойства миозина легочных вен отличаются от свойств миозина ЛП и ЛЖ. Миозин из ЛВ продвигал тонкий филамент при насыщающей концентрации кальция с большей скоростью, чем миозин ЛП и ЛЖ. Значения скоростей тонких филаментов составили:  $5.0 \pm 0.2$  мкм/с для миозина ЛВ,  $4.4 \pm 0.1$  мкм/с для миозина ЛП и  $2.5 \pm 0.1$  мкм/с для миозина ЛЖ. Кальциевая чувствительность скорости скольжения тонких филаментов по миозину ЛВ была самой низкой. Значения  $pCa_{50}$  были равны  $4.53 \pm 0.09$ ,  $5.12 \pm 0.06$  и  $5.47 \pm 0.09$  для миозина ЛВ, ЛП и ЛЖ, соответственно.

Таким образом, миозин из миокардиальных «рукавов» легочных вен обладает уникальными свойствами по отношению к миозину предсердий и желудочков.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-24-00356.*

### **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ ПАРАМЕТРОВ БИОГЕНЕЗА МИТОХОНДРИЙ В УСЛОВИЯХ 7-СУТОЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКИ**

Львова И. Д.\*, Шарло К. А., Сидоренко Д. А., Зарипова К. А., Белова С. П., Калашников В. Е.,  
Немировская Т. Л., Шенкман Б. С.

*ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: irrral@yandex.ru

Условия функциональной разгрузки приводят к снижению доли «медленных», устойчивых к утомлению волокон скелетных мышц, наблюдается снижение уровня окислительного метаболизма и устойчивости к утомлению. В рамках данной работы мы решили изучить, какие из сигнальных путей могут принимать участие в данных изменениях.

В каждом из экспериментов был свой виварный контроль (группа С) и группа 7-суточной функциональной разгрузки (7HS), моделируемая по методике вывешивания задних конечностей по Ильину-Новикову в модификации Morgey-Holton. Каждая группа с ежедневным внутрибрюшинным введением препаратов также подвергалась 7-суточной функциональной разгрузке. Роль кальция: группа с введением нифедипина – блокатора  $Ca^{2+}$  каналов L-типа (7HN), CDN1163 – активатора SERCA (7CDN); роль АМПК: В-GPA – введение ингибитора креатинкиназы, который снижает соотношение АТФ/АДФ, активирует АМПК (7NB); роль спонтанной тонической активности: введение прохлорперазина – (7HP). При помощи метода ОТ-ПЦР в реальном времени оценивали уровень экспрессии мРНК PGC1 $\alpha$  (ключевого регулятора биогенеза митохондрий), I и IV субъединицы цитохром-с-оксидазы (COXI и COXIV), а также количество копий митохондриальной ДНК mtDNA.

Мы пришли к следующим результатам: в группе 7HN предотвратилось достоверное снижение экспрессии мРНК COXI, mtDNA, частично предотвратилось снижение экспрессии мРНК COXIV, тогда как уровень экспрессии мРНК PGC1 $\alpha$  достоверно снижен в группах 7HS и 7HN; в группе 7CDN предотвратилось достоверное снижение экспрессии мРНК PGC1 $\alpha$ , COXI и COXIV, а уровень экспрессии mtDNA достоверно снижен в обеих экспериментальных группах; в группе 7NB предотвратилось достоверное снижение экспрессии мРНК PGC1 $\alpha$ , mtDNA и COXIV, уровень экспрессии мРНК COXI достоверно снижен в обеих экспериментальных группах; а в группе 7HP уровень экспрессии мРНК PGC1 $\alpha$ , COXI и COXIV сильно снижен в обеих экспериментальной группе.

Таким образом, можно заключить, что повышение уровня миоплазматического кальция и инактивация АМПК вносят вклад в снижение экспрессии параметров биогенеза митохондрий и устойчивости к утомлению, тогда как спонтанная тоническая активность, по-видимому, играет компенсаторную роль для параметров биогенеза митохондрий. Полученные данные могут послужить вектором для дальнейших исследований.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00151.*

### **MUSCLEFANTOM – АТЛАС ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ ЧЕЛОВЕКА**

Низамов Ш. Р.\*, Газизова Г. Р., Шагимарданова Е. И., Гусев О. А., Девятяров Р. М., Хаяшизаки Й.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии,  
г. Казань*

\*e-mail: nizamov.1999@gmail.com

**Введение.** Мышечная система человека и других млекопитающих характеризуется высоким разнообразием типов скелетных мышц: они различаются по иннервации, составу волокон, происхождению в эмбриогенезе и устойчивости к заболеваниям. Мышечные дистрофии представляют собой наиболее клинически значимую группу дегенеративных заболеваний мышц, которая характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и патологическими дистрофическими изменениями (Mergui et al., 2019). При этом, не все мышцы восприимчивы к мышечным заболеваниям, например, экстраокулярные мышцы не теряют своей функции при мышечной дистрофии Дюшенна (Stuelsatz et al., 2015). Молекулярные механизмы данного феномена остаются неизвестными.

**Цель** исследования – изучить закономерности генетической экспрессии и ее регуляцию в скелетных мышцах человека для понимания патологических процессов, происходящих в мышцах, и выявления молекулярных мишеней для лечения мышечных заболеваний.

**Материалы и методы.** Образцы тотальной РНК использовали для подготовки библиотек Sage-seq и их дальнейшего секвенирования на платформе Illumina. Анализ результатов секвенирования включал: выравнивание с помощью bwa+hisat2 на геномную сборку GRCh38, кластеризацию с экспрессией >10 TPM как минимум в одном образце (расстояние между ближайшими сайтами инициации транскрипции CAGE не более 20 п.о.) (Kuono et al., 2019), аннотацию кластеров в пределах  $\pm 500$  п.о. от начала транскрипта (Deviatkov et al., 2023), анализ дифференциальной экспрессии в пакете edgeR для R.

**Результаты.** Количество активных сайтов инициации транскрипции варьирует в мышцах в пределах 12 000–17 000, количество генов – 12 438. Все мышцы были разделены на 4 группы по профилю экспрессии. Такая же кластеризация, вероятно связанная с происхождением мышц в эмбриогенезе, наблюдалась для мышц макаки-крабо-еда. В трех группах мышц, включающих в себя мышцы верхних и нижних конечностей, а также мышцы тела, была обнаружена активность таких генов, как *DMD* (*дистрофин*), *TTN*, *BVES*, *MYOT* и др. В мышце языка были выявлены гены, отсутствующие в остальных группах, *LMNA*, *POMK* и др.

**Заключение.** Анализ дифференциальной экспрессии выявил от 10 до 35 специфических генов для каждой из 4 групп мышц, что подтверждает наличие функциональных различий между этими группами.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-15-2021-601).*

### ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ВЫСОКОПРЕДСТАВЛЕННЫХ БЕЛКОВ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ (*m. vastus lateralis*) ЧЕЛОВЕКА ПРИ СТАРЕНИИ

Орлова М. А.<sup>1,2\*</sup>, Вавилов Н. Э.<sup>3</sup>, Виговский М. А.<sup>2</sup>, Вепхвадзе Т. Ф.<sup>1,2</sup>, Григорьева О. А.<sup>2</sup>, Леднев Е. М.<sup>1</sup>, Згода В. Г.<sup>3</sup>, Ефименко А. Ю.<sup>2</sup>, Попов Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, г. Москва

\*e-mail: meera.orlova@gmail.com

С возрастом наблюдается снижение функциональных возможностей скелетных мышц (инсулиновая чувствительность, окислительные возможности, работоспособность), что связано с физиологическим старением и сопутствующими патологическими процессами. Цель работы: исследовать вклад факторов физиологического старения и сопутствующих патологий в возрастные изменения протеомного профиля *m. vastus lateralis* человека.

В исследовании приняли участие 21 молодой здоровый доброволец (группа УН; медиана возраста 35 лет, межквартильный разброс [28–38] лет); 37 пожилых пациентов с первичным артрозом коленного/тазобедренного сустава (группа ОР; 72[69–77] лет) – модель патологического старения и 8 молодых (группа УР; 39[37–42] лет) с многолетним течением аналогичного заболевания – модель влияния патологических факторов на протеом скелетной мышцы. В биопсических пробах *m. vastus lateralis* оценивали протеомный профиль методом панорамной количественной масс-спектрометрии (с использованием изобарической изотопной метки).

В каждой пробе было детектировано около 1500 белков. У пожилых пациентов, относительно молодого здорового контроля (ОР vs. УН), наблюдались масштабные изменения протеомного профиля (более 350 белков), преимущественно связанные с уменьшением содержания митохондриальных дыхательных ферментов и ферментов гликолиза, а также с увеличением экспрессии белков, ассоциированных с нуклеиновыми кислотами, цитоскелетом и мембраной. Сравнение УР vs. УН (эффекты хронического системного воспаления и снижения двигательной активности) выявило около 150 белков, ассоциированных с регуляцией углеводного обмена (снижение экспрессии) и с нуклеиновыми кислотами (увеличение экспрессии). Сравнение пожилых и молодых пациентов (ОР vs. УР) выявило возраст-зависимые изменения (при сопоставимом уровне хронического воспаления и снижения двигательной активности): эти изменения были наименьшие – около 50 белков.

Таким образом, впервые было показано, что патологические факторы (хроническое воспаление и снижение двигательной активности) вносят наибольший вклад в ассоциированные с возрастом изменения протеомного профиля скелетной мышцы человека.

*Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 21-15-00405, биоматериалы здоровых добровольцев) и государственным заданием МГУ имени М. В. Ломоносова (биоматериалы пациентов).*

**ПЕРЕКРЕСТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СФИНГОЛИПИДНОГО СИГНАЛЛИНГА И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ КРЫС**

Протопопов В. А.\* , Секунов А. В., Брындина И. Г.

*ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск*

\*e-mail: vladimirvst@yandex.ru

Оксидативный стресс является одним из событий, сопровождающих или усугубляющих различные мышечные дисфункции, включая атрофию мышц от бездействия. Среди различных источников активных форм кислорода одними из основных принято считать митохондрии и ферменты НАДФН-оксидазы (изоформы NOX2 и NOX4) (Powers et al., 2012; Ferreira et al., 2016). Ранее считалось, что митохондрии играют преобладающую роль в образовании АФК, однако в последние годы различные авторы указывают на существенную роль NOX2 в этом процессе. Другим событием, сопутствующим дисфункциям скелетных мышц, является изменение регуляции сфинголипидного сигналлинга, а именно увеличение уровня церамида вследствие активации сфингомиелиназного гидролиза (Bryndina et al., 2014-2021). Различные исследования указывают, что между этими двумя процессами существует тесная взаимосвязь (Li et al., 2013), однако данное взаимодействие недостаточно изучено на скелетных мышцах в условиях их функциональной разгрузки. Для проверки гипотезы взаимного действия активных форм кислорода и сфингомиелиназного пути образования церамида мы провели серию экспериментов на камбаловидных мышцах крыс в модели *ex vivo*. Целью исследования явилось изучение воздействия экзогенных источников активных форм кислорода ( $H_2O_2$ ) и сфингомиелиназы на образование церамида, кислой сфингомиелиназы или АФК и NOX2 в камбаловидных мышцах крыс. В нашем исследовании инкубация камбаловидной мышцы с перекисью водорода приводила к усилению интенсивности флуоресцентного сигнала кислой сфингомиелиназы более чем на 65 % и церамида более чем в 3 раза по сравнению с контрольной мышцей. В серии экспериментов с экзогенным добавлением сфингомиелиназы наблюдался 7-кратный прирост интенсивности флуоресценции АФК по сравнению с контролем. Также в данных экспериментах мы наблюдали увеличение интенсивности свечения церамида более чем на 60 % и одного из возможных источников АФК – NOX2 на 30 %, по сравнению мышцами контрольной конечности, инкубация которых была произведена в физиологическом растворе. В данном исследовании продемонстрировано, что кислая сфингомиелиназа/церамид и прооксидантные механизмы могут взаимно усиливать свое действие в скелетной мышце при ее разгрузке по механизму «порочного круга».

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ В МОДЕЛЯХ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕИСПОЛЬЗОВАНИЯ У КРЫС**

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

<sup>1</sup>*Казанский федеральный университет, г. Казань*

<sup>2</sup>*Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, г. Казань*

\*e-mail: sabirova.dianka@list.ru

Уменьшение механической нагрузки при микрогравитации, снижения способности передвигаться или способности двигать конечностью в течение нескольких дней вызывает адаптивный ответ в скелетных мышцах, ведущий к мышечной атрофии. Дистрофин-гликопротеиновый комплекс (ДГК) представляет собой сарколеммный комплекс, дефекты которого вызывают мышечные дистрофии. Целью исследования было оценить изменение экспрессии дистрофина в камбаловидной (КМ), икроножной (ИМ), и передней большеберцовой мышцах (ПБМ) крысы в условиях антиоростатического вывешивания, денервации и теномотии.

Исследование было выполнено на 21 взрослых крысах Sprague-Dawley обоего пола, весом 160-200 г. Все эксперименты были выполнены с соблюдением биоэтических норм. Криостатные поперечные серийные срезы мышц окрашивали первичными поликлональными антителами к дистрофину и nNOS. Нарушение нервного контроля осуществлялось по методике Ангелис (1994) (группа ДЕН). В качестве модели гравитационной разгрузки использовали метод вывешивания по Е. Р. Морей-Холтон в модификации Е. А. Ильина и В. Е. Новикова (группа АОВ). Тенотомию проводили путем иссечения ахиллового сухожилия (группа ТЕН). Контролем служили мышцы интактных животных.

Результаты показали, что иммунофлуоресценция дистрофина у крыс контрольной группы присутствует во всех мышцах. Иммунофлуоресценция дистрофина присутствовала равномерно во всех мышцах у крыс на 7 и 14 суток АОВ, однако на 35 сутки АОВ наблюдали уменьшение количества дистрофина и появление мышечных волокон с нарушением дистрофинового слоя, максимальное снижение интенсивности окраски на 15 % в сравнении с контролем в ИМ, что так же подтверждалось иммунофлуоресценцией nNOS. В мышцах группы ДЕН иммунофлуоресценция дистрофина в мышцах спустя 7 суток не изменялась. К 14 и 35 суткам иммунофлуоресценция дистрофина снизилась в среднем на 30 %, максимальное уменьшение количества дистрофин-положительных волокон отмечали в КМ. В группе ТЕН отмечали снижение дистрофина уже на 7 сутки, наиболее выраженное в ИМ (22 %), к 35 суткам отмечали дальнейшее снижение, максимальное для ИМ – 42 %.

Таким образом, мы показали, что максимальное уменьшение количества дистрофина и появление мышечных

волокон с нарушением дистрофинового слоя развивается при тенотомии. Эти данные свидетельствуют, что нарушения афферентации, эфферентации и двигательной активности могут вносить разный вклад в мышечную атрофию и специфическим образом влиять на изменения структуры мышечных волокон.

*Исследование выполнено за счет субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету по государственному заданию в сфере научной деятельности, проект № FZSM-2023-0009.*

**АКТИВАЦИЯ КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ ПРИВОДИТ К НАКОПЛЕНИЮ КАВЕОЛИНА-3 В САРКОЛЕММАЛЬНОЙ ФРАКЦИИ, НО НЕ В ТОТАЛЬНОМ ЛИЗАТЕ КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЫ КРЫС ПРИ 14-ДНЕВНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ**

Секунов А. В.\*<sup>1</sup>, Протопопов В. А., Брындина И. Г.

*ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск*

\*e-mail: d1key@inbox.ru

Сарколеммальный компартмент мышечного волокна характеризуется сложным взаимодействием между липидами биомембраны и группой субсарколеммальных белков. При этом данное взаимодействие может быть критически важным в условиях снижения напряжения гравитационного поля, и способно реализовать сигнальные, атрофические и репаративные молекулярные трансдукции. Ранее было продемонстрировано, что антиортостатическое вывешивание (АОВ) грызунов, сопровождается возрастанием уровня сарколеммального церамида в камбаловидной мышце крыс (Bryndina et al., 2018), а также ростом уровней кислой и нейтральной сфингомиелиназы (Petrov et al., 2019). В свою очередь на моделях стрептолизин-О-зависимого повреждения сарколеммы был продемонстрирован эндоцитоз кавеолин-3-связанных везикул (Corrotte et al., 2013), как возможный механизм вторичной репарации мембраны мышечного волокна, в ответ на реструктуризацию липидного компонента. В камбаловидной мышце крыс, подвергнутых 14-дневному АОВ и 14-дневному АОВ с предварительным введением функционального ингибитора кислой сфингомиелиназы амитриптилина, посредством дифференциального ультрацентрифугирования и иммуноблоттинга, нами было проведено исследование уровней кавеолина-3 в тотальной и сарколеммальной фракции мышечного волокна, а также был проведен *ex vivo* анализ иммунофлуоресценции кавеолина-3 на фоне экзогенного добавления кислой сфингомиелиназы. Нами было обнаружено, что функциональная разгрузка в течение 14 дней приводит к достоверному приросту уровня иммуноэкспрессии кавеолина-3 в сарколеммальной фракции ( $p < 0,05$ ), но не в тотальном лизате камбаловидной мышцы. При этом *ex vivo* анализ мышечных волокон, инкубированных с экзогенной кислой сфингомиелиназой, показал достоверный рост плотности иммунофлуоресценции полученной от комплексов антител, связанных с кавеолином-3 и локализованных в области сарколеммы ( $p < 0,001$ ). В данном исследовании мы демонстрируем рост уровней сарколеммального кавеолина-3, как возможный процесс межкомпарментального транспорта кавеолина-3, в контексте репарации повреждений, возникших при изменении сфинголипидов мембраны мышечного волокна на фоне активации кислой сфингомиелиназы при функциональной разгрузке.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 19-315-90099.*

**ИЗМЕНЕНИЯ В СИГНАЛЛИНГЕ И МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВАХ ФУНКЦИОНАЛЬНО-РАЗГРУЖЕННОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЫ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОВЫШЕНИЯ АКТИВНОСТИ В-МИОЗИНА**

Сергеева К. В.<sup>1\*</sup>, Никитина Л. В.<sup>2</sup>, Тыганов С. А.<sup>1</sup>, Зарипова К. А.<sup>1</sup>, Шарло К. А.<sup>1</sup>, Шенкман Б. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург*

\*e-mail: Sergeeva\_xenia@mail.ru

Известно, что в результате бездействия скелетных мышц млекопитающих происходит их атрофия, при этом наиболее выраженные изменения наблюдаются в антигравитационной камбаловидной мышце (Ohira et al., 2002), содержащей преимущественно волокна медленной изоформы тяжелых цепей миозина типа I( $\beta$ ). Вместе с тем, в ряде работ было обнаружено наличие автономной нервно-мышечной активности мышц, регистрируемой через 3 суток функциональной разгрузки (Alford et al., 1987; Kawano et al., 2002). Наш пилотный эксперимент был направлен на разработку принципиально нового подхода к профилактике атрофии, основанного на усилении спонтанных сокращений двигательных единиц функционально-разгруженной камбаловидной мышцы с помощью специфичного  $\beta$ -миозину препарата Омекамтив Мекарбил (ОМ). Гипотеза исследования состояла в том, что усиление актин-миозиновых взаимодействий приведет к активации анаболических сигнальных путей и, как следствие, сохранению массы, силы и собственной жесткости мышцы на фоне антигравитационной разгрузки задних конечностей крыс. Для достижения поставленной цели в эксперименте были использованы животные следующих экспериментальных групп: группа контроля; группа контроля с введением ОМ в течении 10 суток; группа, подвергнутая разгрузке задних конечностей на протяжении 14 дней; и группа разгрузки, совмещенная с введением ОМ с 4 дня вывешивания (после появления спонтанной электромиографической активности). Нами обнаружено, что ОМ частично предотвратил

снижение изометрической силы и собственной жесткости камбаловидной мышцы после двух недель экспозиции в условиях безопорности. Кроме того, инъекции препарата ОМ сохранили скорость синтеза белка на уровне контрольных значений. Между тем, применение препарата не предотвратило активацию убиквитин-протеосомной системы, а также не оказывало влияния на маркеры трансляционной ёмкости (45S пре-рРНК, 18S рРНК и 28S рРНК). Данные биохимического анализа иллюстрируются снижением площади поперечного сечения быстрых и медленных мышечных волокон в обеих группах с вывешиванием задних конечностей. Таким образом, химически-индуцированное увеличение мощности и продолжительности низкоинтенсивных спонтанных сокращений камбаловидной мышцы на фоне разгрузки создает предпосылки для синтеза белка. При этом, следует полагать, что применение ОМ целесообразно с фармакологическими препаратами, ингибирующими экспрессию убиквитинлигаз.

*Финансовая поддержка: грант № 22-25-00602.*

### **ВЛИЯНИЕ СНИЖЕНИЯ ОТСТАВЛЕННОЙ ТОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА СИГНАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФУНКЦИОНАЛЬНО-РАЗГРУЖЕННОЙ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЫ**

Сергеева К. В. \*, Шарло К. А., Тыганов С. А., Калашников В. Е., Туртикова О. В., Львова И. Д., Шенкман Б. С.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: Sergeeva\_xenia@mail.ru

В предыдущих исследованиях было показано, что во время функциональной разгрузки среднесуточная электромиографическая активность камбаловидной мышцы, после своего первоначального падения, начинает прогрессивно увеличиваться со 2-х по 6-е сутки (Kawano et al., 2004). Было высказано предположение, что эта спонтанная тоническая активность является следствием подавления экспрессии  $K^+/Cl^-$  ко-транспортера-2 (KCC2) в мембранах двигательных нейронов спинного мозга. Это, в свою очередь, приводит к сдвигу равновесного потенциала для ионов хлорида в сторону деполяризации, снижению синаптического торможения и увеличению возбудимости мотонейронов (Boulenguez et al., 2010). Действительно, в нашем предыдущем исследовании ежедневное введение прохлорперазина, предотвращающего снижение KCC2, ослабляло автономную активность камбаловидной мышцы (Kalashnikov et al., 2021). В настоящей работе изучались внутримышечные последствия снижения автономной активности мышцы при введении прохлорперазина в течение трех суток бездействия. Животные были распределены на следующие группы: группа контроля; группа антиортостатического вывешивания в течение 3 суток; группа вывешивания в течение 3 суток с ежедневным внутривнутрибрюшинным введением прохлорперазина. Результаты эксперимента показали, что введение препарата прохлорперазин не предотвращает снижения изометрической силы, но способствует сохранению собственной жесткости камбаловидной мышцы крысы. При анализе маркеров анаболических сигнальных путей было обнаружено повышение уровня фосфорилирования фактора инициации трансляции 4E (4E-BP1) и рибосомального белка S6 (S6RP) в группе вывешивания с введением препарата по сравнению с группой «чистого» вывешивания, при этом активность транскрипционного фактора FOXO3 была статистически значимо снижена в группе вывешивания с препаратом. Таким образом, введение прохлорперазина предотвратило снижение уровней фосфорилирования двух мишеней mTOR, что может быть связано со снижением активности АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК), находящейся в реципрокных отношениях с mTOR (Вильчинская и соавт., 2018). Другим возможным механизмом влияния блокирования спонтанной мышечной активности на mTOR-зависимые сигнальные пути может быть предотвращение роста содержания активных форм кислорода (АФК), которые, как было показано, возрастают, начиная с самых ранних сроков функциональной разгрузки (Vitadello et al., 2014).

*Финансовая поддержка: грант № 22-15-00151.*

### **ЭПИГАЛЛОКАТЕХИН ГАЛЛАТ, БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ ЗЕЛЕНОГО ЧАЯ, СПОСОБЕН МОДУЛИРОВАТЬ РЕГУЛЯТОРНУЮ ФУНКЦИЮ Г ТРОПОМИОЗИНА С ЗАМЕНАМИ E150A И R168H**

Тишкова М. В. \*, Богданов А. Л., Боровиков Ю. С., Карпичева О. Е.

*Институт цитологии РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: mariiatiskova@gmail.com

Известно, что нарушение регуляции взаимодействия актина и миозина в поперечно-полосатых мышцах вследствие мутаций в генах тропомиозина приводит к серьезным заболеваниям опорно-двигательного аппарата. Ранее мы показали, что в присутствии двух мутаций тропомиозина Trpm3.12 E150A и R168H, связанных с повышением  $Ca^{2+}$ -чувствительности сократительного аппарата, кэп-миопатией и диспропорцией мышечных волокон разного типа, нарушается мышечное расслабление. В присутствии MgATФ при низком уровне  $Ca^{2+}$  в мышечном волокне появляется аномальное количество сильно связанных с актином головок миозина. До сих пор неизвестно, каким образом можно нормализовать сократительную функцию при этих заболеваниях. В качестве потенциального терапевтического агента мы рассмотрели биологически активный компонент зеленого чая, способный снижать  $Ca^{2+}$ -чувствительность кардиомиоцитов при гипертрофической кардиомиопатии – эпигаллокатехин галлат (EGCg).

Исследование эффектов EGCG проводили в теневых волокнах, на 80-90 % состоящих из F-актина, с реконструированной регуляторной и сократительной системой. Модели мышечных волокон содержали мутантный тропомиозин, тропонин, а также субфрагмент-1 миозина (S1) с флуоресцентным зондом 1,5-IAEDANS. С помощью метода поляризационной микрофлуориметрии проводили измерение параметров флуоресценции 1,5-IAEDANS-S1 и интерпретировали их в понятиях конформационных перестроек головок миозина. Мы показали, что добавление EGCG к мышечным волокнам ослабляло эффект замены R168H, приводя к частичному восстановлению стадии расслабления, что отслеживали по отклонению миозиновых головок от актиновой нити. Однако, в присутствии замены E150A в тропомиозине добавление EGCG не восстанавливало стадию расслабления. Более того, при моделировании сильной формы связывания при высокой концентрации ионов кальция EGCG вызывал снижение количества головок миозина, образующих с актином сильную, существенную для генерации силы форму связывания. Таким образом, тропониновый ингибитор EGCG эффективно усиливал релаксацию и образование сильносвязанных поперечных мостиков при замене R168H, что может применяться для частичного восстановления мышечной дисфункции. Однако, для замены E150A, приводящей к аналогичным нарушениям, EGCG усугублял эффект мутации и не нормализовал работу регуляторной системы.

*Финансовая поддержка: грант РФФИ № 23-24-00534.*

## **Симпозиум Космическая физиология. Памяти академика А. И. Григорьева**

### **ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ БАРОРЕФЛЕКСА ПО АМПЛИТУДНЫМ И ФАЗОВЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ СВЯЗИ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И R-R ИНТЕРВАЛА**

Виноградова О. Л. \*, Тарасова О. С., Боровик А. С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: microgravity@mail.ru

Барорефлекс является важнейшим механизмом регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС). Работа барорефлекторной обратной связи проявляется в низкочастотных (НЧ, частота ~0.1 Гц) колебаниях артериального давления (АД) и ритма сердца, поэтому исследование взаимосвязи этих колебаний дает возможность оценить разные аспекты барорефлекторной активности. Пассивный ортостатический тест (ОТ) широко используется в космической медицине для оценки регуляции СССР, поскольку известно, что при изменении положения тела активность барорефлекса изменяется. Цель исследования: оценить изменения системной гемодинамики и кардиохронотропного барорефлекса при ОТ у добровольцев после пребывания в «сухой» иммерсии (СИ - модель гравитационной разгрузки).

Десять здоровых молодых мужчин участвовали в длительной (3-нед.) СИ. До, на 7, 14 и 19 сутки СИ проводили ОТ: 15 мин лежа на спине, затем 15 мин в положении ортостаза (65°). Во время тестов непрерывно регистрировали ЭКГ, систолическое АД (САД) и ударный объем (УО). Активность барорефлекса оценивали по альфа-коэффициенту ( $\alpha_K$ , соотношение амплитуд НЧ колебаний САД и R-R интервала) и по индексу фазовой синхронизации (ИФС) НЧ колебаний САД и R-R интервала (в диапазоне 0.06-0.13 Гц).

До пребывания в СИ вертикализация тела сопровождалась уменьшением САД, R-R интервала и УО. Во время СИ САД в положении лежа несколько снижалось, а при проведении ОТ на 14 сутки СИ наблюдался более выраженный ответ САД, в то время как на 19 сутки ответ САД не отличался от зарегистрированного до СИ. R-R интервал и УО уменьшились во время СИ в положении лежа и значительно снижались при ортостазе, такие изменения наблюдались уже на 7 сутки СИ и сохранялись до 5 дня восстановления.

При проведении ОТ до СИ  $\alpha_K$  не изменялся (происходило сопоставимое увеличение амплитуды колебаний САД и R-R интервала), а амплитуда НЧ пика на спектре ИФС значительно увеличивалась. Однако во время СИ (на 7, 14 и 19 сутки) при ортостазе происходило снижение  $\alpha_K$  (амплитуда колебаний R-R интервала не изменялась или снижалась, хотя прирост амплитуды колебаний САД был более выраженным, чем в ОТ до СИ), амплитуда НЧ пика на спектре ИФС также не повышалась при ортостазе.

Полученные результаты говорят о нарушении кардиохронотропного барорефлекса при гравитационной разгрузке, что проявляется в изменении как амплитудной, так и фазовой характеристик связи колебаний САД и R-R интервала.

*Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ-ИМБП РАН (тема 64.1).*

**ПРИМЕНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ СРЕДСТВ ГРАВИТАЦИОННОЙ КОРРЕКЦИИ  
В РЕАБИЛИТАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ,  
ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ И У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Гехт А. Б.<sup>1,2</sup>, Томиловская Е. С.<sup>4</sup>, Галанов Д. В.<sup>3</sup>, Авдеева М. А.<sup>2\*</sup>, Гусев Е. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова  
Минздрава России», г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З. П. Соловьева ДЗМ»,  
г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В. М. Буянова ДЗМ», г. Москва

<sup>4</sup> ГНЦ РФ ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: m.avdeeva1979@gmail.com

**Введение.** Перспективным направлением многолетней совместной работы с ГНЦ РФ ИМБП РАН стало изучение влияния различных средств гравитационной коррекции на восстановление нарушенных функций, когнитивные нарушения, способность к самообслуживанию, качество жизни у больных с инсультом, улучшение функций ходьбы у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Работы проводились под руководством академика РАН А. И. Григорьева и члена-корреспондента РАН И. Б. Козловской. В настоящее время методы динамической проприокоррекции и опорной стимуляции активно используются в комплексных программах реабилитации больных инсультом, внедряется метод электромиостимуляции мускулатуры нижних конечностей у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

**Методы.** Неврологическое обследование в большинстве, проведенных за много лет исследований, выполнялось по стандартному протоколу с использованием различных шкал для оценки двигательных и функциональных нарушений. Также для оценки постуральных нарушений, тонусных нарушений проводились различные нейрофизиологические исследования.

**Результаты.** За годы сотрудничества обследовано более 550 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, а также пациенты с цереброваскулярной недостаточностью. Исследования проводились в неврологических клиниках: ГБУЗ ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ, ГБУЗ ГКБ им. Н. И. Пирогова ДЗМ, ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ. Были разработаны методические рекомендации по применению костюма «Регент» и подопяженного стимулятора опорной нагрузки.

**Заключение.** Применение средств гравитационной коррекции позволяет значительно повысить эффективность реабилитации у пациентов с ишемическим инсультом и хронической цереброваскулярной недостаточностью. Методы физиологичны и позволяют моделировать естественные условия ходьбы, могут применяться в стационарных и амбулаторных условиях.

**ОМИКИ В ГРАВИТАЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ**

Ларина И. М.\*

ГНЦ РФ ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: irina.larina@gmail.com

Вклад протеомики и метаболомики в изучение организации функций организма человека ярко проявляется в гравитационной физиологии. В изменяющихся условиях внешней среды, сопровождающих осуществление космических полетов (КП), а также на Земле, при воздействии факторов социально значимого характера (снижение двигательной активности человека, старение населения, экологические вызовы) ОМИК технологии способствуют достижению фундаментальных результатов и повышают их практическую значимость. 15 лет назад Анатолием Ивановичем Григорьевым было инициировано создание лаборатории Протеомики в Институте медико-биологических проблем. Анатолий Иванович прозорливо и верно оценил потенциал новой методологии постгеномной эпохи. Как физиолог и врач, А.И. понимал, что вся совокупность условий космических полетов является фактором риска для здоровья космонавтов. Осуществление же сверхдлительных КП представляет собой комплекс физиолого-медицинских рисков, характер которых еще требуется выявить, для того чтобы способы их купирования или предотвращения могли быть предложены и обоснованы.

«Рабочей машиной» в организме человека являются белки; все без исключения функции организма осуществляются с их участием. Объектом сложной адаптации к длительному воздействию факторов космического пространства являются молекулярные сети белок-белковых взаимодействий.

Протеомика вносит существенный вклад в изучение природы физиологических реакций организма человека, пополняя базы данных новыми результатами. При анализе биологических образцов космонавтов, собранных во время и после КП, удалось показать, что факторами КП индуцируется нарушение REDOX-гомеостаза, при ослаблении системы антиоксидантной защиты. Связь достоверно изменяющихся белков с функциями основных физиологических систем (гемостаза, иммунитета, костного-мышечного метаболизма) показывает, что оксидативный стресс



является важным звеном в этиопатогенезе дисфункций и мультиорганных нарушений, вызванных КП. Частота обнаружения сайтов окисления белков крови после КП повышена, что изменяет их ОМИК-технологии, сопровождаемые биоинформационным анализом данных, дают в руки исследователей перспективный инструмент для получения мультифакторного индивидуального портрета, характерного для способов адаптации организма космонавта к условиям КП.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена в рамках базовой темы РАН 65.3.*

### **МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ИСПЫТАТЕЛЕЙ-ДОБРОВОЛЬЦЕВ В ДИНАМИКЕ ЭКСПЕРИМЕНТА С 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИЕЙ**

Маркин А. А. \*, Журавлева О. А., Кузичкин Д. С., Вострикова Л. В., Заболотская И. В., Маркина Е. А., Поляков А. В., Журавлева Т. В.

*ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: andre\_markine@mail.ru

**Введение.** Действие на человека факторов космического полета (КП) формирует сдвиги обмена веществ (Маркин и др., 2011), выраженность которых зависит от характера метаболических реакций в остром периоде адаптации к условиям КП. До настоящего времени не проведены биохимические исследования крови в течение первой недели полета. Поэтому изучить особенности метаболизма в этот период можно только в модельных экспериментах. Модель с антиортоstaticеской гипокинезией (АНОГ) обеспечивает развитие метаболических сдвигов, аналогичных таковым в полете (Маркин и соавт., 2018).

**Методы исследования.** В 21-суточной АНОГ участвовали 12 мужчин в возрасте от 24 до 40 лет. Программа эксперимента утверждена комиссией по биоэтике ГНЦ РФ-ИМБП РАН, от испытуемых получено информированное согласие. В сыворотке крови определяли значения 35 биохимических параметров. Обработку данных проводили методами вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента.

**Результаты.** Активность лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы (КФК) достоверно и прогрессивно снижалась во все сроки эксперимента. Активность сердечного изофермента КФК угнеталась на 11 сутки АНОГ, составляя 77 % от фона. На 21 сутки активность и другого миокардиального фермента,  $\alpha$ -гидроксибутиратдегидрогеназы, имела тенденцию к снижению, что отражало ослабление интенсивности энергообмена в сердце. На заключительном этапе АНОГ повышалась концентрация фосфора, что, вероятно, было обусловлено уменьшением массы мышц (Кишкун, 2014). Содержание холестерина и его фракций значимо не менялось, однако величина индекса атерогенности на 21 сутки АНОГ достоверно повышалась на 30 % и выходила за границу референтного диапазона. Величина ЛПВП-отношения понижалась на 20 %. Аналогичные изменения отмечаются в длительных космических полетах, их связывают с развитием гиподинамии (Markin et al., 1998).

**Заключение.** Метаболические реакции испытуемых в эксперименте с 21-суточной АНОГ уже начиная с 5 суток воздействия показали прогрессивное снижение интенсивности энергообмена, наиболее выраженное в скелетных мышцах, а со второй недели и в миокарде. На заключительном этапе АНОГ появились признаки уменьшения мышечной массы и сдвиг холестерина обмена в сторону атерогенеза. Несмотря на то, что изменения протекали внутри референтного диапазона и нивелировались на 7 сутки периода последствия, их раннее появление следует учитывать при разработке профилактических мероприятий для космонавтов.

*Работа финансировалась за счет темы РАН № 65.1.*

### **ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПРОЦЕССЫ РЕАДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ КОСМОНАВТОВ НА ПЕРВЫЕ И СЕДЬМЫЕ СУТКИ ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА**

Русанов В. Б. \*, Ларина И. М., Носовский А. М., Пастушкова Л. Х., Орлов О. И.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: rusvb@imbp.ru

Сердечно-сосудистая система является одной из физиологических систем, в которой проявляется пространственно-временной континуум. Согласно нашей гипотезе, адаптационные процессы в ней реализуются за счет сложного многопараметрического и динамично меняющегося взаимодействия между регуляторными компонентами, изменчивость которых обеспечивает гибкость, позволяющую быстро реагировать на экстремальные условия с целью поддержания энергетически устойчивого состояния организма.

В связи с этим в группах космонавтов, выделенных по преобладающим вегетативным влияниям, проследили последовательность включения в реакцию организма после завершения космического полета (КП), механизмов вегетативной регуляции (нервный компонент) и физико-химического компонента регуляторных процессов, который мы условно разделили на биохимический и белковый контуры. Для этого был использован статистический алгоритм метода главных компонент. Главные компоненты отражают свойство масштабной инвариантности исследуемых по-

казателей. Таким образом это дало возможность проанализировать вариативность адаптационных процессов на послеполетном этапе.

Оценка активности нервного компонента регуляции показала, что мобилизация функциональных резервов в реадaptационный период, в группе космонавтов с преобладанием парасимпатических влияний, происходила за счет взаимодействия гомеостатических и адаптационных механизмов. В группе космонавтов с преобладанием симпатических влияний эти процессы происходили за счет биохимического контура физико-химического компонента регуляции. Наконец, белковый регуляторный контур включался в регуляторные механизмы только в «критические» периоды, к которым можно отнести первые сутки после посадки. Это согласуется с положениями общей теории адаптации о том, что изменения на уровне белков отражают базовые, эволюционно более древние, чем нервная регуляция, физиологические процессы и характеризуют значительные изменения в организме, вызванные внешними воздействиями.

Таким образом, можно утверждать, что нами впервые продемонстрировано время реакции различных компонентов системы регуляции, которые отражают реактивность адаптивных возможностей организма космонавтов с разными типами вегетативных влияний при возвращении к состоянию гравитации после КП.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена в рамках базовых тем РАН 64.1 и 65.3 на 2021-2023 гг.*

### **РОЛЬ ОПОРНОЙ АФФЕРЕНТАЦИИ В РАЗВИТИИ ГИПОГРАВИТАЦИОННОГО ДВИГАТЕЛЬНОГО СИНДРОМА**

Томиловская Е. С.\*, Саенко И. В., Шигуева Т. А., Шенкман Б. С.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: finegold@yandex.ru

Механизмы участия опорной афферентации в контроле произвольных движений, оставшиеся до недавнего времени неизвестными, составили в последние годы предмет интенсивных исследований. Это стало возможным в связи с развитием космических полетов, открывших возможности воспроизведения условий безопорности в модельных экспериментах – антиортостатической гипокинезии и «сухой» иммерсии. Результаты нейрофизиологических экспериментов в условиях безопорности показали, что опорная разгрузка сопровождается глубокими, быстро развивающимися изменениями в деятельности позно-тонической системы, включающими развитие атонии постуральных мышц, изменения порядка рекрутирования мотонейронов, иннервирующих мышцы голени, спинальной гиперрефлексии и др. (Григорьев и соавт., 2004; Kozlovskaya et al., 2007). Было показано также, что механическая стимуляция опорных зон стоп в режиме естественной локомоции устраняет все вышеперечисленные эффекты безопорности. Результаты исследований легли в основу представлений о триггерной роли опорной афферентации в деятельности позно-тонической системы и ее участии в формировании и контроле позных синергий (Григорьев и соавт., 2004).

Согласно этим представлениям, ведущим афферентным входом в контроле локомоторной активности является мышечная рецепция. Однако в экспериментах последних лет получены данные, свидетельствующие об участии афферентации опоры также в определении когнитивных стратегий и моторных программ локомоторных движений (Черникова и соавт., 2013) и, соответственно, в процессах их инициации (Герасименко и соавт., 2012). Основу этих процессов составляет, по-видимому, кортикальный локомоторный рефлекс, рецептивным полем которого являются опорные зоны стоп, а центральным управляющим звеном – заднетеменные области коры головного мозга. Развитием данных работ явилось исследование функциональных перестроек в головном мозге после длительных космических полетов, выявившее изменения коннективности зон, связанных с обработкой и анализом сенсорной информации и формированием программ движения.

Участие опорной афферентации в генерации локомоции было подтверждено в экспериментах с горизонтальным вывешиванием (Томиловская и соавт., 2013; Козловская и соавт., 2013). В этих условиях опорная стимуляция инициировала у испытуемых движения ног, в 53 % случаев имевшие выраженный локомоторный характер. Последовательность чередования пачек ЭМГ, включения и включения мышц ног в которой была аналогичной таковой в произвольной ходьбе. В 31 % случаев вызванная активность не носила пачечного характера и характеризовалась постепенным нарастанием амплитуды ЭМГ. Полученные данные явились основанием для заключения о том, что опорная афферентация активирует в системах спинальных регуляций структуры локомоторного генератора, включающие инициацию не только ритмического, но и неритмического (возможно, позного) компонентов ходьбы.

*Финансовая поддержка: Российская академия наук (тема 63.1).*

### **РАННИЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ГДС СОПРОВОЖДАЮТСЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПРЕОБРАЗОВАНИЯМИ В ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ СПИННОГО МОЗГА КРЫС**

Тяпкина О. В.<sup>1,2\*</sup>, Мустакимов С. Р.<sup>2</sup>, Нуруллин Л. Ф.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: anti-toxin@mail.ru

Гипогравицационный двигательный синдром (ГДС) – симптомокомплекс развивающийся в условиях космиче-

ского полета, формирующийся в ответ на устранение опорных нагрузок. Изменения в скелетных мышцах проявляются рано: мышечной слабостью, атрофией, трансформаций миозинового профиля, особенно в «медленных» позно-тонических мышцах. Эти изменения регистрируются при использовании модели антиортостатического вывешивания (АОВ) задних конечностей грызунов (по Морей-Холтон), которая широко используется для изучения патогенеза ГДС на Земле. В настоящее время остается мало исследованными реакции поясничного отдела спинного мозга, где локализованы двигательные нейроны, контролирующие фенотипические характеристики мышц, изменяющиеся в условиях опорной разгрузки. В данном исследовании проанализировали площади поперечного сечения серийных срезов поясничного отдела спинного мозга и размеры тел мотонейронов у контрольных крыс и крыс, находящихся на ранних этапах опорной разгрузки задних конечностей в ходе антиортостатического «вывешивания» в течении 12, 24, 72 часов и 7 суток. Все процедуры с животными одобрены Комиссией по Биоэтике Федерального исследовательского центра Казанского научного центра Российской академии наук (протокол № 12-3 от 28.02.2023 г.). В ходе экспериментов было установлено достоверное уменьшение общей площади поперечных срезов поясничного отдела спинного мозга крыс через 12, 24, 72 часов и 7 суток АОВ на 16 %, 11 %, 6 % и 22 % соответственно ( $p < 0.05$ ). При этом было зарегистрировано уменьшение площади, занимаемой серым веществом у крыс после 12, 24 часов и 7 суток на 5 %, 7 % и 19 % соответственно ( $p < 0.05$ ). Анализ площади, занимаемой белым веществом у крыс подопытных групп выявил достоверное уменьшение, которое составило 24 %, 15 %, 11 % и 26 % ( $p < 0.05$ ) через 12, 24, 72 часов и 7 суток АОВ соответственно. Сравнительный анализ площадей тел мотонейронов у контрольных и подопытных групп крыс показал увеличение на 25 %, 7 % и 22 % ( $p < 0.05$ ) через 12, 24, 72 часов АОВ соответственно. На 7 суток АОВ было зарегистрировано уменьшение размеров тел мотонейронов на 19 % ( $p < 0.05$ ).

Таким образом, на ранних этапах развития ГДС (с 12 до 72 часов) редуцируется поясничное утолщение спинного мозга, что в большей степени обусловлено уменьшением объема белого вещества и сопровождается увеличением средних значений размеров тел мотонейронов. На 7 суток редукция объема поясничного отдела спинного мозга обусловлена уменьшением объема как серого, так и белого веществ, а также уменьшением размеров тел двигательных нейронов.

*Исследование проведено в рамках государственного задания КИББ ФИЦ КазНЦ РАН.*

#### **ПРОВЕРКА ГИПОТЕЗ ГРАВИТАЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ УСЛОВИЙ НЕВЕСОМОСТИ**

Фомина Е. В.<sup>1\*</sup>, Сенаторова Н. А.<sup>1</sup>, Иванов Д. С.<sup>2</sup>, Мейгал А. Ю.<sup>3</sup>, Бабич Д. Р.<sup>1</sup>, Шпаков А. В.<sup>1</sup>, Савинкина А. О.<sup>1</sup>, Буракова А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Институт прикладной математики имени М. В. Келдыша РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

\*e-mail: Fomin-fomin@yandex.ru

В космическом полете (КП) информация от проприорецепторов мышц модифицируется, а информация от рецепторов опоры минимальна. Поток импульсов от проприорецепторов участвует в регуляции функций сердечно-сосудистой системы, следовательно, создание в КП дополнительного сенсорного притока к проприорецепторам может быть благоприятно для запуска физиологических механизмов, воспроизводящих эффекты двигательной активности в условиях Земли. Целью космических экспериментов явилась проверка гипотезы о влиянии параметров нагружения среды, воспроизводящей сенсорный приток к проприорецепторам и рецепторам опоры, на функции мышечной и сердечно-сосудистой систем при выполнении локомоций по поверхности.

Компенсация сенсорной депривации осуществлялась с использованием компенсатора опорной разгрузки (КОР), велоэргометра и локомоций на дорожке. Регистрировали ответ сердечно-сосудистой системы и электромиограмму (ЭМГ) мышц ног при выполнении тестовых локомоций на Земле и в КП. Опорные реакции регистрировали при выполнении локомоции на дорожке в ходе всего КП.

Показано, что ежедневное чередование интенсивного бега и ходьбы в течение 30 минут, наиболее эффективно сохраняет функции сердечно-сосудистой и двигательной систем, физиологической и ЭМГ стоимости локомоций после КП. Бег с высокой скоростью обеспечивает величину опорных реакций, сопоставимую с величиной таковых во время ходьбы в условиях Земли. Увеличение времени взаимодействия стопы с опорой во время локомоций в длительном КП сопровождается уменьшением послеполетных изменений ЭМГ камбаловидной мышцы при выполнении ходьбы. Перестройки двигательной системы, обусловленные пребыванием в невесомости, проявляются в снижении частоты спектра и энтропии ЭМГ камбаловидной мышцы при выполнении локомоций в ходе КП.

Характеристики параметров информационного притока от среды, обеспечивающей компенсацию сенсорной депривации в ходе КП, определяют реакцию сердечно-сосудистой системы и электромиографический ответ на локомоторную нагрузку. Использование локомоций с воспроизведением эффектов действия силы тяжести, обеспечивает функционирование двигательной и сердечно-сосудистой систем, сопоставимое по характеристикам с выполнением

ходьбы условиях Земли. В условиях КП компенсация сенсорной депривации локомоциями на дорожке может в течение шести дней безопасно для здоровья космонавта заменяться на использование велоэргометра и в течение трех дней – на использование КОР.

*Работа поддержана базовым финансированием РАН 63.1 и Роскосмосом.*

## Симпозиум Гравитационная физиология (памяти член-корр. РАН И. Б. Козловской)

### РАЗВИТИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ МОТОРНОГО КОНТРОЛЯ ПО ОПОРНЫМ РЕАКЦИЯМ В РОССИИ

Кубряк О. В.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>НИУ «МЭИ», г. Москва

<sup>2</sup>НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, г. Москва

\*e-mail: o.kubryak@Lab17.ru

**Введение.** Актуальность исследований позы человека по опорным реакция существенно возросла с большей доступностью стабиллоплатформ (силовых платформ) в научных и клинических учреждениях. При этом развитие адекватной методической базы, обеспечения достоверности наблюдений, разработка физиологических нормативов и стандартизации исследований имеют существенные резервы. Впервые проведенный выбор и анализ соответствующих массива диссертационных исследований за периоды с 2005 по 2015 и с 2016 по 2022 год, а также тематических российских патентов с момента распада СССР, наглядно демонстрируют современный уровень развития метода. Выявлены характеристики, достижения и недостатки в исследованиях позы человека по опорным реакция, установлен корпус экспертов, инициирован общественный консенсус в области исследований по опорным реакция (на стабиллоплатформе).

**Методы исследования.** Для отбора тематических диссертаций и доступа к текстам использовались интернет-ресурсы Высшей аттестационной комиссии; Российской государственной библиотеки и Национальной электронной библиотеки. Выбор патентов – в базе Роспатента. Для исследования содержания диссертаций, установки ведущих организаций и официальных оппонентов, научных руководителей и консультантов, использовались авторефераты, и, при необходимости, полные тексты работ – проводился контент-анализ. Электронные таблицы, подготовка данных и расчёты, графики – в MS Excel 2019, SPSS. Для анализа частоты встречаемости слов в заголовках диссертаций и визуализации использовался специализированный открытый скрипт на языке Python.

**Результаты.** На значительный накопленный опыт применения метода указывает задокументированное в диссертациях участие в исследованиях 2016-2022 годов более 20 тысяч человек, что вместе с почти 10 тысячами за период с 2005 по 2015 годы. Корпус экспертов в данной области в России, если к нему относить руководителей и консультантов тематических диссертационных работ, официальных оппонентов и представителей ведущих организаций, составляет примерно от 100 до 250 специалистов (в том числе, в зависимости от дальнейших научных тем бывших диссертантов).

**Заключение.** Наблюдается влияние техники (научного инструмента, связанного с теоретическими представлениями создателей оборудования) на достижимые результаты проводимых исследований, их реальную или ограниченную новизну. Предпринимаемые инициативы по созданию общественного консенсуса служат стандартизации метода, получению более достоверных результатов, возможности адекватных сравнений результатов и формирования больших баз данных. По результатам исследований подготовлено 7 научных публикаций и видеоматериалы (www.Lab17.ru).

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ СТОИМОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ ОПЕРАЦИЙ ВНЕКОРАБЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ ГИДРОСРЕДЫ

Кукоба Т. Б.<sup>1,2\*</sup>, Киреев К. С.<sup>1</sup>, Кудряшов В. В.<sup>1</sup>, Харламов М. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю. А. Гагарина», Звездный городок, Московская область

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет», г. Москва

\* e-mail: T. Kukoba@gctc.ru

Физиологическую стоимость определяли по данным, полученным в процессе тренировок операторов при выполнении операций внекорабельной деятельности (ВКД) в условиях гидросреды (тренировки) в гидролаборатории.

В исследованиях приняли участие 11 операторов, из которых: один космонавт, выполнивший 3 космических полета (КП); 7 космонавтов, не имеющих опыта КП; 3 инструктора по подготовке космонавтов по ВКД.

Операторы выполняли тренировки в скафандрах «Орлан-ГН». Внутри скафандра создавалось рабочее избыточное давление воздуха 0,4 кг/см<sup>2</sup>.

До и по окончании тренировки скорость восстановительных процессов определяли с помощью теста Руфье-Диксона. Адаптацию к гипоксии оценивали по результатам проб Генчи и Штанге. На протяжении всей трени-

ровки контролировались частота сердечных сокращений ЧСС и частота дыхания (ЧД). Косвенным методом рассчитывали метаболическую стоимость выполняемых работ.

Достоверность различий между результатами, полученными до начала и по окончании тренировки, осуществляли на основе применения непараметрических методов описательной статистики в программе Statistica 10.

Время тренировки в среднем по группе составило 4 часа 43 минуты. За период тренировки масса тела операторов достоверно значимо снизилась ( $P=0,02$ ), в среднем потери составили 1,5 %.

По окончании тренировки в состоянии покоя достоверно значимые изменения зафиксированы по ЧСС и АДд. ЧСС повысилась на 14,5 % ( $P=0,03$ ), а АДд – снизилось на 0,14 % ( $P=0,04$ ).

Время задержки дыхания после тренировки снизилось как на вдохе, так и на выдохе, соответственно, на 18 % и 22 %, а сатурация в пробе Генчи к концу пробы снижалась с 98 % до 93 %.

Общая физическая работоспособность после тренировки снизилась у 5 операторов, у шести осталась на хорошем уровне.

За время тренировки операторы в среднем затратили  $1065,7 \pm 166,6$  ккал, скорость энергопотребления составляла в среднем  $4,1 \pm 0,4$  ккал/мин. Коэффициент физической активности (отношение энергозатрат к величине основного обмена) в среднем по группе составил 1,6.

Физиологическая стоимость при тренировках в условиях гидросреды соответствует второй группе населения по энергетическим тратам, при восьмичасовом рабочем дне.

### КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ МОЗГА: ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ В НЕВЕСОМОСТИ

Липшиц М. И., Левик Ю. С.\*

*ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва*

\*e-mail: YuriLevik@yandex.ru

Обзор посвящен роли гравитации в реализации когнитивных функций человека. Рассматривается влияние невесомости на различные аспекты когнитивной деятельности такие как выбор вертикали, формирование системы отсчета, включая временную координату, распознавание симметрии сложных фигур, процессы запоминания и распознавания изображений, ориентация в трехмерных лабиринтах. Описано как в невесомости изменяется ЭЭГ активность мозга в ответ на зрительные стимулы. Показано, что в невесомости имеют место не только изменения в работе рефлекторных механизмов, но и перестройки на уровне когнитивной системы, в частности «перепрограммирование» сенсомоторных систем, и выработка новых навыков функционирования мозга в изменившихся условиях.

Полученные на земле и в условиях космического полета данные, показывают, что невесомость влияет на различные аспекты когнитивной деятельности такие как, формирование системы отсчета, включая выбор вертикали и восприятие времени, распознавание симметрии сложных фигур, процессы запоминания и распознавания изображений, ориентация в трехмерных лабиринтах. В невесомости изменяется ЭЭГ активность мозга и вызванные потенциалы в ответ на зрительные стимулы, причем эти изменения зависят от того, является ли предъявляемое изображение сигналом к началу виртуального движения или просто плоской картиной. Можно заключить, что в невесомости имеют место не только изменения в работе рефлекторных механизмов, но и перестройки на уровне когнитивной системы, в частности «перепрограммирование» сенсомоторных систем, и выработка новых навыков функционирования мозга в изменившихся условиях.

### БАЛЛИСТОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕВЕСОМОСТИ

Лучицкая Е. С.\*, Фунтова И. И.

*ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва*

\*e-mail: e.luchitskaya@gmail.com

**Введение.** В книге А. И. Григорьева и Р. М. Баевского «Здоровье и космос» авторы акцентируют свое внимание на том, что в космической медицине мерой здоровья является запас функциональных возможностей организма и способность быстро приспосабливаться к экстремальным условиям одновременно с выполнением сложной программы полета. Космический медико-биологический эксперимент «Кардиовектор», реализуемый на борту МКС с 2014 г., является логическим продолжением научных экспериментов «Пульс» и «Пневмокард», проводившихся в космосе с целью изучения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к длительному воздействию на организм человека факторов космического полета. В результате сокращения сердца возникают пульсовые микроколебания, вызванные отдачей тела от удара сердца о грудную клетку. Возникающий во время систолы эффект отдачи тела (как при стрельбе из орудия), так называемый баллистический эффект, дал название методу баллистокардиографии (БКГ). В условиях невесомости, где человек свободно парит без связи с опорой, эти колебания не искажены и позволяют качественно и количественно измерить силу и энергию сердечного сокращения.

**Материалы и методы.** На данный момент на борту МКС реализуется 3-й этап эксперимента, в исследовании принимают участие все российские члены экипажа, которые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследованиях, одобренных комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН и многосторонним экспертным советом по исследованиям на человеке (HRMRB). В работе проанализированы данные 25 космонавтов, полу-

ченные в условиях «покоя» до, во время и после длительных космических полетов. В работе проведен анализ БКГ по трем взаимоперпендикулярным осям без учета ротационных составляющих.

**Результаты и выводы.** При анализе динамики показателей, происходящих в течение полугодичных космических полетов, показано, что сила сердечного сокращения незначительно растет, а энергия, затрачиваемая сердцем на перемещение масс крови, достоверно снижается. Впервые была получена информация о работе сердца в полетах продолжительностью более полугода: в результате анализа ежемесячных записей БКГ, не обнаружена тенденция к дальнейшему уменьшению энергии сердечного сокращения и зависимости снижения энергетических трат от продолжительности космического полета.

Подтверждена гипотеза о более экономичной работе сердечной мышцы в условиях невесомости.

*Исследования выполнены при финансировании Госкорпорации «Роскосмос» и в рамках базовой темы РАН № 64.1 на 2013-2023 гг.*

## **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК В ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ**

Лысова Н. Ю.\*, Савенко О. А., Котов О. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: cehbr@list.ru

Одной из основных составляющих системы медицинского обеспечения длительных космических полетов (КП) является система профилактики негативного влияния невесомости. Данная система необходима для поддержания уровня физической работоспособности членов длительных космических экспедиций и ослабления симптомов микрогравитационного адаптационного синдрома. Основным элементом российской системы профилактики являются физические тренировки. В российской системе профилактики организация тренировочного процесса осуществляется в 4-х дневном микроцикле, при этом более длительная периодизация в мезо- и макроциклах практически не осуществлялась. Нами был предложен новый подход периодизации тренировочного процесса в условиях космического полета.

В нашем исследовании приняли участие 11 космонавтов – участников длительных экспедиций на МКС: 7 космонавтов выполняли физические тренировки по 4-х дневному микроциклу, рекомендованному бортовой документацией (БД) (группа А), 4 – выполняли тренировки по личным протоколам, разработанным специалистом по профилактике гипогравитационных нарушений, в недельном микроцикле с использованием периодизации тренировочного процесса (группа Б). На протяжении всего космического полета в группе космонавтов, выполнявших физические тренировки по БД, нагрузка оставалась неизменной. В группе космонавтов, тренировавшихся по личным протоколам, применялся подход классической периодизации: уменьшение объема и увеличение интенсивности нагрузки. Оценка физической работоспособности в КП была проведена на основе штатного медицинского теста МО-3. Нами была рассчитана физиологическая стоимость нагрузки в данном тесте как отношение суммы ЧСС за тест к произведению величины осевой нагрузки и дистанции, пройденной в тесте.

Было показано, что увеличение физиологической стоимости нагрузки в тесте МО-3 по сравнению с фоном в первой полетной сессии, выполненной на 30-40-е сутки КП составило 64,1 % в группе А и 45,1 % в группе Б. Во второй полетной сессии, выполненной на 90-110 сутки КП изменения составили 57,5 % и 34,7 % в группах А и Б соответственно ( $p \leq 0,05$ ). В третьей полетной сессии изменения по сравнению с фоном в группе А составили 42 %, в группе Б – 28,8 % ( $p \leq 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что предложенный подход с использованием периодизации тренировочного процесса в условиях КП является более эффективным по сравнению со стандартной системой БД.

*Финансовая поддержка: Работа поддержана финансированием РАН 65.1.*

## **МОТОРНО-КОГНИТИВНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И ЛОКОМОЦИЯ У ЛИЦ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ПОСЛЕ КУРСА НАЗЕМНОЙ НЕВЕСОМОСТИ, МОДЕЛИРОВАННОЙ ПРИ ПОМОЩИ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ**

Мейгал А. Ю.<sup>1\*</sup>, Третьякова О. Г.<sup>1</sup>, Герасимова-Мейгал Л. И.<sup>1</sup>, Саенко И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

<sup>2</sup>Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: meigal@petrsu.ru

В 2015-2023 гг. в ПетрГУ исследовалось влияние невесомости, моделированной при помощи состояния «сухой» иммерсии (СИ) на двигательные, когнитивные и автономные функции у лиц с болезнью Паркинсона (БП). Во время СИ быстро и сильно снижается мышечный тонус и может уменьшаться загруженность нервных центров вследствие сенсорной «деафферентации». Поскольку для БП характерны повышенный мышечный тонус (ригидность), сниже-

ние скорости моторно-когнитивных реакций, нарушение равновесия, позы и локомоции, была выдвинута гипотеза, что снижение ригидности мышц у лиц с БП при СИ может привести к увеличению скорости моторно-когнитивных реакций, улучшению биомеханики локомоции и равновесия. Мышечная ригидность при БП действительно снижается после курса из семи 45-минутных сеансов СИ (Meigal et al., 2018).

Состояние СИ создавалось при помощи комплекса «Медсим» (ИМБП, Москва, РФ). Оценивали простую зрительно-моторную реакцию (ПЗМР), реакцию выбора (РВ), устойчивость к утомлению (ПУ), реакцию на движущийся объект (РДО), максимальный темп стереотипных движений при помощи теппинг-теста (ТТ). Позные реакции оценивали при помощи горизонтальной пертурбации на беговой дорожке, перемену позы – в TUG-тесте, функцию ориентации в пространстве – при помощи компьютерной стабилотрии. Локомоцию оценивали во время 13-метрового TUG-теста с помощью IMU смартфона.

1. После курса СИ у лиц с БП в тесте ПУ время реакции уменьшилось на 8 % ( $p < 0,05$ ), а время реакции выбора – на 20 % ( $p < 0,05$ ) спустя 2 недели после программы СИ. Время ПЗМР не изменилось ( $< 5$  %,  $p > 0,05$ ). (Meigal et al., 2021). Таким образом, время реакции у лиц с БП улучшилось только в тестах с наибольшей когнитивной нагрузкой. Доля точных перехватов цели в тесте РДО и количество ударов в ТТ после курса СИ не изменились.

2. Параметры перемещения общего центра давления при стабилотрии не изменялись ни у лиц с БП ( $p > 0,05$ ), ни у здоровых молодых испытуемых ( $p > 0,05$ ), ни после однократной СИ, ни после курса СИ (Мейгал и соавт., 2021). Функция перемены позы (переход из положения «сидя» в положение «стоя») также не изменилась под действием курса СИ (Meigal et al., 2021).

3. После курса СИ у каждого из лиц с БП изменился один из параметров, например, темп ходьбы (в среднем с 112 до 116 мин<sup>-1</sup>), время выполнения TUG-теста (с 26 до 24 с), скорость поворотов во время ходьбы (Meigal et al., 2022).

Полученные результаты по влиянию курса СИ на двигательно-когнитивные функции как многообещающие для разработки новых методов физической терапии БП.

*Финансовая поддержка: грант № 0752-2020-0007 (Госзадание Министерства науки и высшего образования РФ).*

## АКСИАЛЬНАЯ НАГРУЗКА: БИОМЕХАНИКА И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Хижникова А. Е.<sup>1\*</sup>, Клочков А. С.<sup>1</sup>, Саенко И. В.<sup>2</sup>, Супонева Н. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: nastushkapal@gmail.com

**Введение.** Особое место среди технологий реабилитации занимают методы космической медицины, разработанные российскими учеными. С целью изучения нейропластических изменений в головном мозге и биомеханических изменений ходьбы в ответ на применение средств аксиальной нагрузки (костюм «Регент»), на базе ФГБНУ НЦН совместно с ИМБП РАН был проведен комплекс клинико-нейровизуализационных и биомеханических исследований.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе было включено 20 пациентов (10 основная и 10 контрольная группа), перенесших НМК и 10 здоровых добровольцев. На втором этапе было включено 5 пациентов, перенесших НМК, и 10 здоровых добровольцев. 1 этап: двукратная клиническая оценка по шкалам Фулл-Мейера и 10-м тесту ходьбы, а также фМРТ с оригинальной парадигмой, позволяющей имитировать акт ходьбы. Основная группа проходила 10 тренировок в костюме «Регент», контрольная группа 10 тренировок на беговой дорожке. 2 этап: клиническая оценка 10-м тест ходьбы и оценка биомеханики ходьбы на системе видеонализа движений Visop. Тестирование биомеханики проводилось однократно без экзоскелетного комплекса и в нем.

**Результаты.** На первом этапе после окончания курса реабилитации было отмечено значительное улучшение двигательной функции в основной группе по шкале Фулл-Мейера ( $p < 0,05$ ) и 10-м тесту ходьбы ( $p < 0,05$ ). При анализе фМРТ с у пациентов основной группы после реабилитации появилась связь между первичной сенсомоторной корой как пораженного, так и не пораженного полушария с контралатеральными вторичными ассоциативными зонами. У пациентов контрольной группы на фоне реабилитации данных изменений не было.

На втором этапе по результатам биомеханического анализа у здоровых добровольцев и пациентов перенесших НМК наблюдалось: увеличение разгибания в коленном и тазобедренном суставе при максимальной степени аксиального нагружения ( $p < 0,05$ ), а также тыльного сгибания в голеностопном суставе ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Проведенное исследование клинико-нейровизуализационное исследование позволило изучить как процессы нейропластичности, связанной с локомоцией, так и оценить её изменения в ходе реабилитационных мероприятий. Первичные результаты клинико-биомеханического исследования позволили оценить влияние аксиального нагружения на кинематический портрет ходьбы.

**ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СКОРОСТНО-СИЛОВЫХ КАЧЕСТВ МЫШЦ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ И «СУХОЙ» ИММЕРСИИ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ**

Шпаков А. В.<sup>1,2\*</sup>, Примаченко Г. К.<sup>1</sup>, Пучкова А. А.<sup>1</sup>, Воронов А. В.<sup>2</sup>, Воронова А. А.<sup>2</sup>, Соколов Н. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр физической культуры и спорта», г. Москва

\*e-mail: avshpakov@gmail.ru

Цель исследования – оценить функциональное состояние мышечного аппарата нижней конечности после длительного воздействия антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и короткого воздействия «сухой» иммерсии (СИ).

В первой серии исследования участвовали 10 мужчин-добровольцев (30,7±5,4 лет, 78,0±8,5 кг, 179,7±5,3 см), которые в течение 21-х суток находились в условиях АНОГ с углом наклона кровати –6° относительно горизонта. Во второй – 9 женщин-добровольцев (30,2±5,2 лет, 165,5±6,1 см, 60,6±12,3 кг), которые находились в течение 5 суток в условиях СИ.

Для оценки скоростно-силовых свойств мышц передней поверхности бедра (разгибатели коленного сустава) использовали скоростно-силовое тестирование на динамометре «BIODEX System 4 Pro» в изокинетическом режиме на угловых скоростях 300, 240, 180, 150, 120, 90, 60 и 30 град./с. Анализировали момент силы (M-*max*) как показатель максимальной произвольной силы (МПС) и градиент силы. Также регистрировали электромиографическую (ЭМГ) активность мышц передней поверхности бедра *m. vastus lateralis* (VL), *m. rectus femoris* (RF), *m. vastus medialis* (VM). Анализировали величину средней ЭМГ (СрЭМГ) как показателя миоэлектрической работы. Тестирование выполняли до экспериментального воздействия, а также на 3 сутки после АНОГ и на 2 сутки после СИ.

После АНОГ показатели M-*max* снижались на всех угловых скоростях от 9 до 13 % ( $p < 0.05$ ). Кроме того, после АНОГ выявлено снижение градиента силы, что указывает о снижении не только МПС, но и скорости сокращения мышц. Изменения СрЭМГ после АНОГ имели однонаправленный характер – увеличение для всех мышц-разгибателей коленного сустава. Наибольшие «потери» обнаружены для VL и VM. У женщин после СИ снижение M-*max* было менее выражено – от 2 до 9%. В отличие от мужчин, градиент силы у женщин после СИ, напротив, увеличивался, кроме 60 и 30 град./с. Имелись и отличия в женской группе по показателям ЭМГ. Величины СрЭМГ при тестировании после СИ для VL и VM изменялись разнонаправленно, отражая тенденцию либо к увеличению, либо к уменьшению на разных скоростях. Для RF обнаружено увеличение СрЭМГ на скоростях от 300 до 120 град./с. Кроме вышеуказанных изменений выявлены различия между мужской и женской группами в абсолютных величинах СрЭМГ как до, так и после экспериментального воздействия, порядке включения мышц в разгибание коленного сустава, а также вклада мышц на разных угловых скоростях.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 19-15-00435П.*

**Постерная секция: Гравитационная физиология \ Космическая физиология**

**ИССЛЕДОВАНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК СПИНАЛЬНЫХ РЕФЛЕКТОРНЫХ ОТВЕТОВ МЫШЦ-ЭКСТЕНЗОРОВ ГОЛЕНИ У ЖЕНЩИН В ХОДЕ 5-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ**

Абу Шели Н. М. А., Шигуева Т. А.\*., Китов В. В., Лукичёва Н. А., Гордиенко К. В., Васильева Г. Ю., Томиловская Е. С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: t.shigueva@gmail.com

Поскольку участие женщин в космических экспедициях становится все более регулярным, актуально изучение женского здоровья под влиянием факторов космического полета. Исследование изменений характеристик Н-рефлекса мышц голени позволит дать оценку рефлекторной активности спинальных мотонейронов у женщин в условиях «сухой» иммерсии (СИ), моделирующей эффекты микрогравитации.

Изменения в работе спинальных механизмов у 13 участниц 5-суточной СИ оценивали по параметрам кривой вовлечения Н-рефлекса камбаловидной (КМ) и икроножной (ИкрМ) мышц голени до, во время и после завершения воздействия. Анализировали пороги, абсолютные амплитуды (от пика до пика) Н-рефлекса и М-ответа; а также относительную амплитуду Н-рефлекса, отражающую изменения возбудимости в центральном звене рефлекса.

В ходе СИ *порог Н-рефлекса* в обеих мышцах голени достоверно снижался к 3-м суткам воздействия. На 5-е сутки СИ значения порога Н-рефлекса также оставались сниженными относительно исходного уровня. На 2-е сутки после завершения воздействия наблюдалось восстановление данного параметра. Изменения величин *порога М-ответа* носили схожий характер, однако достоверное снижение наблюдали только в КМ на 5-е сутки СИ.



К 5-м суткам СИ абсолютная амплитуда Н-рефлекса КМ значимо возрастала по сравнению с фоновыми значениями, оставаясь повышенной до конца СИ. В ИкрМ достоверное повышение так же, как и в КМ, наблюдалось на 5-е сутки СИ. В период восстановления абсолютные амплитуды рефлекторного ответа возвращались к фоновым значениям. Относительная амплитуда Н-ответа КМ не изменялась в ходе СИ, однако на 2-е сутки после завершения воздействия значения данного параметра достоверно снижались, восстанавливаясь до исходного уровня только через 5 суток после СИ. В то же время относительная величина амплитуды Н-ответа ИкрМ существенно возрастала в первые 3 суток СИ, снижаясь до исходных значений на 2-е сутки восстановления.

Полученные результаты исследования указывают на признаки гиперсензитивности спинальных рефлекторных систем в условиях гипогравитации (Kozlovskaya et. al., 1981; Саенко, 2007). Стоит отметить, что изменения вышеперечисленных характеристик Н-рефлекса мышц голени в целом имеют сходную направленность/динамику в аналогичных экспериментах с участием испытуемых мужского пола (Zakirova et. al., 2015).

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00435.

## КАТАБОЛИЧЕСКИЕ И АНАБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В ПОСТУРАЛЬНОЙ И ЛОКОМОТОРНОЙ МЫШЦАХ ЧЕЛОВЕКА ПРИ 21-СУТОЧНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

Белова С. П.\*, Зарипова К. А., Тыганов С. А., Шенкман Б. С.

ГНЦ РФ ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: Swetbell@mail.ru

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является моделью механической и функциональной разгрузки скелетных мышц. Принято считать, что атрофия является результатом сигнальных и молекулярных изменений синтеза белка и распада белка. Однако, соотношение вклада этих процессов в разных моделях разгрузки и на разных мышцах и объектах исследования является предметом дискуссий. Целью работы является анализ маркеров катаболических и анаболических сигнальных путей в постуральной (m. soleus) и локомоторной (m. vastus lateralis (VL)) мышцах человека при 21-суточной АНОГ. Шестеро здоровых мужчин добровольцев в возрасте 25-35 лет 21 сутки находились на строгом постельном режиме с углом наклона  $-6^\circ$ . Игольчатая биопсия m. soleus и m. VL проводилась по методу Бергстрема до АНОГ и на 21 сутки АНОГ.

**Результаты.** Функциональная разгрузка приводит к усилению протеасомной деградации, и ключевую роль в этом процессе выполняют Е3-лигазы MAFbx и MuRF-1. Экспрессия MuRF-1 после АНОГ увеличивалась на 42 % в m. soleus, но не изменялась в m. VL. Экспрессия MAFbx увеличивалась и в m. soleus и в m. VL. на 67 и 47 % соответственно. Анализ анаболических маркеров показал снижение активности ряда параметров как в m. soleus так и в m. VL. p70S6k и 4E-BP1 – мишени mTORC1, ключевого комплекса, вовлеченного в контроль синтеза белка. p70S6k было снижено после АНОГ на 54 % в m. VL. и 48 % в m. soleus. p4E-BP1 также снижалось после АНОГ и в m. VL. (на 18 %) и m. soleus (на 26 %). В m. VL. не было обнаружено изменений в содержании IRS-1 после АНОГ, в то время как в m. soleus оно было снижено на 17 %, pP90RSK1 так же снижалось только в m. soleus на 18 %. pAMPK (Thr172) снижалось после АНОГ и в m. VL. и в m. soleus на 23 и 21 % соответственно. Фосфорилирование eEF2 (Eukaryotic elongation factor 2), которое приводит к снижению скорости элонгации трансляции, выросло на 69 % в m. VL., и на 275 % в m. soleus.

**Выводы.** Данные свидетельствуют о различной интенсивности экспрессии мышечных Е3-убиквитинлигаз в постуральной m. soleus и локомоторной m. VL. на относительно раннем этапе гипокинезии у человека. В m. soleus экспрессируются обе Е3-убиквитинлигазы, в то время как в m. VL. – только MAFbx.

После 21-суточной АНОГ в постуральной m. soleus наблюдаются более глубокие изменения анаболических маркеров. p-P70S6k, p4E-BP1, pAMPK снижались и в m. soleus и в m. VL. в то время, как в m. soleus снижались еще pAkt, pP90RSK, а изменение в фосфорилировании pеEF2 было намного выше, чем в m. VL.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-75-00065.

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ КАРДИОМАРКЕРОВ И ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ Свёртывания крови у здоровых женщин в экспериментах с 3-х и 5-суточной «сухой» иммерсией

Васильева Г. Ю.<sup>1</sup>, Васильев И. М.<sup>1,2</sup>, Гимадиев Р. Р.<sup>1,3</sup>, Воробьева А. В.<sup>1</sup>, Рукавишников И. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва

<sup>2</sup> Флебологический центр городской клинической больницы В. В. Вересаева, г. Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва

\*e-mail: galvassilieva@mail.ru

Большой объем научных работ, посвященных изучению гемодинамических реакций, которые происходят в организме при действии микрогравитации, показал, что пусковым механизмом развития компенсаторно-приспособительных реакций является устранение гидростатического давления и перераспределение жидких сред организма.

Следующую за этим нейрогормональную адаптацию, а также изменение содержания в крови некоторых кардиомаркеров и параметров гемостаза по большей части исследовали у мужчин, как в космическом полёте (КП), так и при экспериментальном моделировании микрогравитации. Но значительное в последнее десятилетие увеличение числа женщин-участников КП диктует необходимость изучения физиологических особенностей адаптации женского организма к факторам КП с последующей оценкой медицинских рисков.

Поэтому одной из задач двух последовательных экспериментов с использованием модели «сухая» иммерсия («NAIAD-2020» и «Immersion-5F-LF») стало исследование динамики содержания в крови маркеров кардиоваскулярной системы и показателей коагулограммы в острый период адаптации организма женщин к условиям гравитационной разгрузки.

В исследовании участвовали здоровые женщины репродуктивного возраста с естественным менструальным циклом, находившиеся в условиях СИ в течение трёх и пяти суток без применения средств профилактики (соответственно 6 и 7 человек; ср. возраст  $30,2 \pm 5,5/28,5 \pm 4,0$  лет; рост  $1,66 \pm 0,1/165,6 \pm 6,0$ ; вес  $62,1 \pm 8,4/65,4 \pm 12,5$ ). Взятие проб венозной крови и сбор мочи проводили до начала, на 2 сутки, в 1 и 7 день после СИ. Определение концентрации гормонов (альдостерон, АКТГ, ПТГ, ренин), электролитов, кардиомаркеров (NTproBNP, протеины С и S, Д-димер) и анализ коагулограммы (АЧТВ, МНО, фактор Виллебранта и др.) проводили с использованием ИФА, хемилюминесцентного и клоттинговых методов. Для статистического анализа использовали программу Statistica for Windows v. 12.0.

Впервые в острый период адаптации к условиям гравитационной разгрузки у женщин показаны достоверные отличия концентраций в крови NTproBNP и Д-димера, а также различия МНО и протромбинового времени на 3-5 сутки СИ и в период последствия от фоновых значений ( $p < 0.05$ ). В период восстановления наблюдались эпизоды превышения границы нормальных значений отдельных анализируемых показателей (АЧТВ и тромбиновое время). Полученные данные подтверждают необходимость продолжения исследований.

*Финансовая поддержка: научная тема РАН 65.1 (СИ 3 суток) и проект Российского научного фонда № 19-15-00435 (СИ 5 суток).*

### **ПОДБОР ИНФОРМАТИВНЫХ МОДЕЛЬНЫХ ЗАДАЧ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСПЕШНОСТИ ОПЕРАТОРСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В КОСМИЧЕСКИХ МИССИЯХ**

Ганичева А. А. \*, Фомина Е. В., Бахтерева В. Д., Кокуева М. А., Романов П. В.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: annaganicheva16@gmail.com

Описание закономерностей функционирования физиологических систем после длительного пребывания в невесомости является важной задачей, которая стоит перед исследователями при подготовке к освоению дальнего космоса. В первую очередь, это касается систем, наиболее значимых для успешной внекорабельной деятельности человека на поверхности планеты. Цель данного исследования – определение наиболее информативных задач для прогнозирования успешности внекорабельной деятельности на поверхности Луны и Марса.

В ранний период адаптации к условиям Земли на первые, вторые и третьи сутки после космического полёта четыре космонавта (3 – полугодовой полёт, 1 – годовой) выполнили модельные задачи внекорабельной деятельности на поверхности планеты, так называемый «экспресс-тест». Тест включает управление движением руки, пробу Ромберга, произвольное вставание из положений лёжа на спине и лёжа на животе, сбор грузов по периметру обозначенного участка, оценку веса грузов, а также бросание грузов в заданные точки, двойную задачу – ходьбу тандемом с одновременным обратным счётом тройками от заданного числа, выполнение физических упражнений – отжиманий и приседаний – за 10 секунд. На протяжении всего теста проводилась регистрация ЧСС. В качестве контрольных измерений использовались записи отставленных фонов.

Кроме того, за 30 и 60 дней до космического полёта и на 4-й и 15-й день после его завершения проводилось изокинетическое тестирование на силовом динамометре Субех для оценки изменения силы мышц ног.

По результатам, наилучшие значения физических показателей, связанных с работой мышц, у космонавтов наблюдались к третьим суткам, а показателей систем управления движениями – на вторые сутки. Выявлены индивидуальные различия динамики восстановления функций при выполнении тестов, например, в особенностях оценки веса грузов, пробы Ромберга. В изокинетическом тестировании обнаружены потери в максимальной произвольной силе мышц бедра при разгибании (в среднем, 23.6 %) и голени при подошвенном сгибании (в среднем, 15.6 %). Информативными тестами можно считать произвольное вставание, двойную задачу, выполнение физических упражнений на время, так как наблюдалась динамика успешности их выполнения. Кроме того, достаточно информативно изокинетическое тестирование, так как позволяет получить представление о функциональных возможностях мышц.

*Исследование поддержано базовым финансированием РАН и Роскосмоса.*

## ЭФФЕКТ ПАССИВНОЙ ОРТОПРОБЫ, ПРОВЕДЕННОЙ НА 19-СУТКИ АНОГ, НА ПРОТЕОМНЫЙ СОСТАВ КРОВИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

Каширина Д. Н. \*, Пастушкова Л. Х., Ларина И. М.

ГНЦ РФ – Институт Медико-Биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

С целью выявления изменений в протеоме крови после пассивной ортопробы, проведенной на 19 суток пребывания здоровых добровольцев в антиортостатической гипокинезии (АНОГ), выполнен хромато-масс-спектрометрический анализ образцов высушенных пятен капиллярной крови.

В эксперименте с 21-суточной АНОГ с углом наклона –6 ° принимали участие 6 здоровых мужчин в возрасте от 24 до 41 года. Программа эксперимента была утверждена комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН и полностью соответствовала принципам Хельсинкской декларации Прав человека от 1964 г. На 19 суток пребывания в АНОГ проведена пассивная ортопроба, перед которой испытуемый находился в горизонтальном положении лежа на спине в течение 15 минут, затем ортостол устанавливался с углом к горизонтали в 60 °. В этом положении доброволец находился в течение 15 минут, опираясь на «седло», со свободно свисающими ногами, не имеющими опоры. Образцы капиллярной крови отбирали до ортопробы и сразу после (период времени между взятиями крови – 3-4 часа). Белки экстрагировали из высушенных пятен крови и проводили стандартную пробоподготовку. Смеси триптических пептидов анализировали методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии на хроматографе нано-ВЭЖХ Dionex Ultimate3000 (Thermo Fisher Scientific, США), совмещенным с масс-спектрометром TimsTOF Pro (Bruker Daltonics, США).

Выявлено, что функциональная проба с ортостазом после 19 сут АНОГ сопряжена с эффектами на уровне протеома крови, характеризующимися снижением уровня липопротеинов высокой плотности и белка свертывания кининогена I. При этом после ортопробы выявлено увеличение уровней виментина, обеспечивающего устойчивость клеток к механическому стрессу, витамин К-зависимого протеина С, снижающего свертываемость крови, белков сигнального пути WNT, аутофагии, адаптивного иммунного ответа, белков фокальной адгезии, маркера повреждения сосудов S100A8, регулятора PEDF и непосредственно белков сердца: сердечного актина ACTC1 и транскрипционного фактора GATA4. По-видимому, сердце и сосуды во время АНОГ адаптируются к сниженному уровню нагрузки и ортопроба в этих условиях становится стресс-фактором, вызывая повышение «утечки» из сердца отдельных белков, а также активируя ответ, связанный с повышением экспрессии кардиозащитных протеинов (ACTC1, GATA4, PEDF).

Полученные результаты закладывают основу для будущих исследований в рамках идентификации рисков развития сердечно-сосудистых изменений у космонавтов после космических полетов.

*Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-74-00069.*

## ВЛИЯНИЕ 3-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ВОДНОЙ ИММЕРСИИ НА АРХИТЕКТУРУ И ФУНКЦИЮ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ У МОЛОДЫХ ЗДОРОВЫХ ДЕВУШЕК

Коряк Ю. А. \*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки РФ «ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН», г. Москва

\*e-mail: yurikoryak@mail.ru

Внутренняя архитектура мышц является важным детерминантом функциональных свойств (Gans, Bock, 1965; Fridén, 2000). Архитектура мышц (толщина, длина и угол наклона волокон) изменяется при повышенной (Alegre et al., 2006) или пониженной нагрузке (Kawakami et al., 2001; Коряк, 2019). Участие женщин в космических полетах возрастает и для обеспечения их безопасности важно изучить изменения функций мышц. Целью работы было исследовать изменения архитектуры медиальной икроножной мышцы (МИМ) и функций после пребывания в условиях 3-суточной «сухой» водной иммерсии — ИМ (Шульженко, Виль-Вильямс, 1976). В исследовании приняли участие 6 девушек (28,8 ± 1,4 лет), не принимавшие гормональных препаратов и с продолжительностью регулярных менструальных циклов в среднем 28 дней. Максимальная произвольная сила (МПС) мышц-разгибателей стопы регистрировалась изокинетическим динамометром Biodex (USA), а ультразвуковые изображения (УЗИ) ультразвуковой системой Edge (USA) в позиции голеностопного сустава –15°, 0° и +30° в покое, при 100, 20 и 80 % МПС при нейтральном положении голеностопного сустава на уровне 30 % расстоянии между подколенной складкой и центром боковой лодыжки (Kawakami et al., 1998; Коряк 2019). На УЗИ определялась длина ( $L_v$ ), угол наклона волокон ( $\Theta_v$ ) (Kawakami et al., 1998; Коряк, 2019) и толщина мышцы ( $T_m$ ). Физиологическая площадь поперечного сечения (фППС индекс) МИМ определялась по Blazeovich et al. (2006). После ИМ при увеличении угла в голеностопном суставе с –15° до +30°  $L_v$  уменьшалась с 37,3 до 24,9 мм (33,2%),  $\Theta_v$  увеличивался с 19,0° до 28,2° 48,4%), а  $T_m$  несущественно уменьшалась с 12,8 до 11,6 мм. МПС слегка увеличилась с 106,2 до 110,5 Н (4,0%). Индекс фППС МИМ уменьшался с 1,11 до 0,77 (30,6%). Во время усилия в 80 % МПС  $T_m$  не изменялась, а  $\Theta_v$  увеличивался с 22° до 37° (68%) и  $L_v$  уменьшалась с 29 до 19 мм (34%), как функция интенсивности сокращения. Исследование по-

казало, что  $L_b$  и  $\Theta_b$  изменяются в ответ на изменение угла голеностопного сустава в покое, во время сокращений и в ответ на разгрузку. Снижение  $L_b$  и  $\Theta_b$  предполагает потерю последовательных и параллельных саркомеров, что согласуется с результатами в условиях неупотребления (Narici et al., 1998; Kawakami et al., 2001). Последствием уменьшенной  $L_b$  является уменьшение степени укорочения во время сокращения мышцы, что обуславливает снижение силы. Меньшее снижение  $\Theta_b$  во время сокращения частично даст компенсацию за потерю силы из-за более эффективной передачи силы к сухожилию.

*Финансовая поддержка: грант № 19-15-00435.*

### **ВЛИЯНИЕ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА ПРОИЗВОДСТВО БЫСТРОЙ СИЛЫ**

Коряк Ю. А.\*, Прочий Р. Р., Кнутова Н. С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки РФ «ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН», г. Москва*

\*e-mail: yurikoryak@mail.ru

Производство «взрывной» силы является неотъемлемой частью двигательной задачи, когда время развития силы ограничено, например, при прыжках, стабилизации мышечно-скелетной системы в ответ на механическое воздействие, предотвращая падение (Bento et al., 2010; Tillin et al., 2010, 2013; Behan et al., 2018). Проявление усилий в наикратчайшее время это параметр, который количественно определяется как сила (суставной момент), создаваемая в определенный момент времени с начала сокращения (Зациорский, 1966; Holtermann et al., 2007), или скорость развития силы в течение определенного времени (Tillin et al., 2010). Роль сниженной нагрузки мышечного аппарата на проявление максимальной скорости развития силы не были предметом изучения. Целью работы было определить степень изменения механических ответов мышц-разгибателей стопы после 21-суточной механической разгрузки мышечного аппарата. В исследовании приняли участие шесть мужчин ( $30,9 \pm 2,5$  лет) без мышечно-суставных травм. Для механической разгрузки мышечного аппарата использовали постельный режим в антиорто статическом ( $-6^\circ$ ) положении (АНОГ) (Генин, Сорокин, 1976). Сила сокращения мышц-разгибателей стопы регистрировалась изокинетическим динамометром Biodex (USA). Испытуемый выполнил три произвольных изокинетических движений стопой с угловой скоростью  $0^\circ/\text{с}^{-1}$  с интервалом отдыха между попытками не менее 2 мин (Hargens, Vico, 2026). Наибольшее значение суставного момента принималось за показатель максимальной произвольной силы (МПС). Скоростно-силовые свойства оценивали по времени нарастания произвольного сокращения, выполненного при условии «сократить максимально быстро и сильно», от начала развития сокращения до достижения 25, 50 и 75 % от МПС. После АНОГ МПС увеличилась со  $159,7 \pm 19,9$  Н до  $166,3 \pm 8,9$  Н ( $p < 0.05$ ). Величина максимальной нормализованной  $dP/dt$  произвольного изометрического напряжения мышц-разгибателей стопы увеличилась на 4,5 % ( $p < 0.05$ ). Результаты впервые демонстрируют, что АНОГ не всегда вызывает снижение генерации мышечной силы, скорости ее развития. Данные показали, что нервная адаптация, необходимая для увеличения максимальной силы (МПС) отличается от той, которая влияет на градиент произвольного взрывного усилия, особенно на раннем участке кривой сила-время. Таким образом, когда влияние гравитации устранено, усиленный нервный драйв к мышце-агониста произвольного движения увеличивает производство «взрывной» произвольной силы, особенно на ранней фазе развития кривой сила-время и мышечной силы.

*Финансовая поддержка: грант РФФИ № 19-15-00435.*

### **ИЗОЛЯЦИЯ РАЗЛИЧНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ В ГЕРМООБЪЕКТЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ-ДОБРОВОЛЬЦЕВ**

Кочергин А. Ю.\*, Кузичкин Д. С.

*ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: a.kochergin\_medbio@hotmail.com

**Введение.** Система гемостаза способствует поддержанию гомеостаза организма человека как при нормальных условиях окружающей среды, так и при экстремальных воздействиях. Коагуляционный баланс крови в значительной мере определяет стрессоустойчивость организма и его способность к адаптации, а также является индикатором функциональной активности других систем. Одной из моделей, способных имитировать экстремальное воздействие среды обитания на организм человека, является модель изоляции в гермообъекте. Начиная с 1971 года, на базе Научно-экспериментального комплекса ИМБП неоднократно проводились изоляционные эксперименты различной продолжительности. Целью этих экспериментов являлось изучение физиологического ответа организма человека на искусственно смоделированное стрессовое воздействие замкнутой среды и способность человека к адаптации. Систематизация данных, полученных за период проведения этих экспериментов, представляет большой научно-практический интерес. Имеющаяся информация может быть использована для разработки мер профилактики таких профессиональных групп, как экипажи космических экспедиций, подводных лодок, работники арктических и высокогорных станций, а также персонала командных пунктов.

**Целью** работы явилась систематизация показателей системы гемостаза человека, полученных в ходе изоляционных экспериментов, оценка их прогностической значимости и возможности применения в прикладных аспектах медико-биологических наук, а также в практике клинической медицины.

**Результаты.** В ходе работы были систематизированы и описаны эффекты влияния условий изоляции в гермообъекте на систему гемостаза здоровых испытуемых в экспериментах различной длительности, проведена оценка тенденций ответа данной системы в зависимости от продолжительности воздействия, особенностей программы физических тренировок и стрессогенных факторов.

**Заключение.** Результаты данной работы могут использоваться при планировании медико-биологических и клинических исследований, служить для прогнозирования клинических проявлений у человека при работе в экстремальных условиях, а также представлять одну из основ для разработки средств профилактики неблагоприятных физиологических реакций организма.

*Финансовая поддержка: Исследования в условиях изоляционных экспериментов выполнены в рамках темы РАН 65.1. Ретроспективный анализ проведен за счет финансирования Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г.*

## **РИСК ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КОСМОНАВТОВ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА**

Кузичкин Д. С.\*

*ФГБУН ГНЦ РФ-Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: dmitry171985@mail.ru

Несмотря на то, что в ходе орбитального космического полета (КП) были выявлены случаи тромбоза вен (Aunon-Chancellor et al., 2020; Marshall-Goebell et al., 2019), существуют данные, указывающие на повышения риска кровоизлияний и замедление заживления ран при воздействии факторов КП (Locatelli et al., 2021). В модельных наземных экспериментах показано снижение активации тромбоцитов (Venemans-Jellema et al., 2014), а также ингибирование миграции, задержка прогрессирования клеточного цикла с последующей задержкой роста и нарушением паттернов дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников тромбоцитов (Plett et al., 2001, 2004). Показано (Dai et al 2009), что в условиях микрогравитации замедляется процесс связывания тромбоцитов с фактором Виллебранда.

В исследовании принимали участие 27 космонавтов мужского пола в возрасте от 37 до 60 лет. Взятие венозной крови осуществлялось за 30 суток до старта, на 1-е и 7-е сутки послеполетного периода (ПП). Выборку космонавтов разделили на 3 группы по характеру наблюдаемых после полета подкожных кровоизлияний (1-я группа – без видимых кровоизлияний; во 2-й группе наблюдались петехиальные кровоизлияния; в 3-й группе отмечались подкожные экхимозы различной локализации). В цитратной плазме космонавтов иммунологическим методом на автоматическом коагулометре Sysmex SA-1500 определяли концентрацию Д-димера (ДД). Данные обрабатывали с помощью критериев Манна – Уитни и Уилкоксона.

На 7-е сутки ПП наблюдалось отличие плазменного уровня ДД между 1-й и 3-й группой (в 3-й группе выше на 85 %,  $p=0,033$ ). В исследованной выборке после КП наблюдались значения ДД, превышающие верхнюю границу физиологической нормы, однако к 14-м суткам ПП значения параметра возвращались в пределы референтного интервала.

Наблюдаемые изменения указывали на активацию процессов фибринообразования и фибринолиза в ПП, что особенно выражено у космонавтов с признаками повреждения сосудистого эндотелия. Данные процессы, вероятно, запускаются в ответ на повреждение эндотелия на этапах спуска с орбиты и в период реадaptации к наземным условиям. Не исключено, что возникновение наблюдаемых кровоизлияний в определенной мере обусловлено вероятным снижением потенциала клеточного звена гемостаза во время КП, а также устойчивости эндотелия к механическому воздействию, что требует дальнейшего изучения.

*Финансовая поддержка: работа выполнена в рамках темы РАН № 65.1.*

## **ХОЛОД И ГРАВИТАЦИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ ИСТОЧНИКИ ОБЩЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ**

Мейгал А. Ю.\*, Герасимова-Мейгал Л. И.

*ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск*

\*e-mail: meigal@petrsu.ru

В 2011-2012 г. в журналах «Pathophysiology» и «Физиология человека» нами было опубликовано предположение, что сходство эффектов таких факторов среды как температура и гравитация на двигательную систему является закономерным, а не случайным. Это обосновано тем, что влияние микрогравитации и тепла на двигательную систему является сходным между собой, но строго противоположным гравитации и холоду. Поиск возможной основы такого сходства в 2013 привел нас к публикации концепции «Baby Astronaut» (BA) в журнале «Medical Hypotheses», согласно которой «*Synergistic adaptations of the motor system to varied habitats originate from their ontogenetic synchrony*» («Синергическая адаптация двигательной системы к различным средам обитания происходит из их онтогенетиче-

ской синхронности»). Суть этого тезиса сводится к тому, что общность действия микрогравитации и тепла, а также гипоксии, связана с тем, что единственный раз в жизни все эти три фактора совпадают во время внутриутробной иммерсии плода в околоплодных водах. Соответственно, после рождения холод и гравитация синхронно выступают как факторы уже другой среды обитания – внеутробной. Это не объясняет общности физиологических механизмов действия факторов, т.е. сигналинг, но указывает на общность происхождения их действия.

В последующие годы были обнаружены публикации, серьезно уточняющие концепцию ВА. Так, в работе Seculić et al. (2005) было показано, что перед рождением плод человека испытывает воздействие со стороны матки аналогичное 0,6-0,8 G, что совсем не соответствует понятию «микрогравитация». Это потребовало создать новую версию гипотезы ВА, которая была представлена нами в виде критического обзора в журнале «Frontiers in Space Technologies» (2022). В ходе академической дискуссии с рецензентами было установлено единое мнение, что 1) концепция ВА проверяема, однако пока основана на непрямых, хотя и серьезных доказательствах; 2) концепция ВА более применима к незрелорождающимся животным (например, крысам), для которых внеутробная среда после рождения может действительно быть фактором, модифицирующим двигательную систему; 3) для человеческого новорожденного, как зрелорождающегося вида, концепция ВА лишь частично справедлива; 4) концепция ВА применима только к первой половине внутриутробного развития, когда гравитация действительно аналогична 0G. Дальнейшая проверка концепции ВА связана с сердечно-сосудистой системой, поскольку она, как и двигательная система, реагирует на изменение температуры и гравитации.

### **ПАТТЕРН КОРТИКАЛЬНЫХ ОТВЕТОВ, ПОЛУЧЕННЫЙ МЕТОДОМ ФМРТ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ОПОРНЫХ ЗОН СТОП У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ И КОСМОНАВТОВ ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ**

Носикова И. Н.<sup>1,\*</sup>, Рябова А. М.<sup>1</sup>, Рукавишников И. В.<sup>1</sup>, Печенкова Е. В.<sup>2</sup>, Маковская Л. А.<sup>2</sup>, Jillings S.<sup>3</sup>, Schoenmaekers C.<sup>3</sup>, Уайтс Ф.<sup>3</sup>, Томиловская Е. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>Университет г. Антверпен, Бельгия

\*e-mail: nosikovainna@mail.ru

Хорошо известно, что длительное пребывание в условиях безопорности сопровождается глубокими нарушениями деятельности систем управления движениями. Механизмы этих нарушений до сих пор не изучены. В настоящий момент не известно, насколько эти адаптивные изменения связаны с деятельностью центральной части системы управления движением – моторной коры.

Специалисты ГНЦ РФ – ИМБП РАН и НЦ неврологии РАМН с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) описали в ходе механической стимуляции опорных зон стоп в локомоторном режиме зоны активации коры головного мозга, аналогичные таковым при воображаемых локомоциях (Кремнева и соавт., 2013). Мы предположили, что топография корковых проекций при механическом раздражении опорных зон стоп может быть изменена после длительного пребывания в условиях безопорности.

В настоящем исследовании изучали топографию кортикальной активности при механической стимуляции опорных зон стоп у здоровых добровольцев и космонавтов до и после длительного космического полета. Группа добровольцев включала 17 здоровых мужчин в возрасте 37-55 лет, не имеющих патологии ЦНС. В группу космонавтов вошли 16 человек, совершивших полугодовой полет. фМРТ-сканирование головного мозга проводили один – два раза до полета (за 60-90 дней) и дважды после его завершения (на 7-8 и 180-200 день). Обследование добровольцев проводили с аналогичным, полугодовым интервалом. фМРТ-сканирование проводили с помощью 3Т томографа (General Electrics) по специально разработанному протоколу, в котором 20 с стимуляции чередовались с 20 с покоя (Черникова и соавт., 2012). Механическую стимуляцию опорных зон стоп в локомоторном режиме (75 шаг/мин) осуществляли с использованием аппарата «КОРВИТ» (ООО «ВИТ», г. Санкт-Петербург). Давление на пяточные и предплюсневые зоны стоп составляло 40 кПа.

Предварительные результаты исследования в группе здоровых добровольцев полностью соответствовали данным, опубликованным ранее по топографии корковых проекций зон, связанных с осуществлением локомоций (Черникова и соавт., 2013, Кремнева и соавт., 2013). В группе космонавтов наблюдалась измененная топография проекций опорной афферентации как до, так и после космического полета.

*Финансовая поддержка: РАН (63.1).*

### **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИКЛАДНОЙ КИНЕЗИОЛОГИИ В КОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ НАРУШЕНИЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Пискаев А. А. \*, Ненашева А. В.

ФГАОУ ВО «ЮУрГУ (НИУ)», Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск

\*e-mail: piskaev.98@mail.ru

**Введение.** Современное общество изобилует различными проблемами, вызванных самыми разными факто-

рами. Очень распространенная проблема, с которой сталкиваются современные люди является расстройства вегетативной нервной системы. Это компиляция эмоциональных и психических расстройств с нарушением работы жизненно важных систем (ССС, ДС, ЖКТ и т.п.). Современный подход к терапии данной проблемы включает в себя достаточно обширный комплексный подход: коппинг-терапия, помощь ряда специалистов (невролог, психотерапевт, психолог, терапевт), использование фармакологических препаратов, а также немедикаментозные методы. Мы предполагаем, что методы прикладной кинезиологии, позволят скорректировать мышечный дисбаланс, который, в свою очередь, эквивалентен дисфункции или ментальному стрессу и считается признаком неоптимального удержания позы.

**Методы исследования.** Для работы применялся компьютерный стабиланализатор с биологической обратной связью «Стабилан-01-2», производства ЗАО ОКБ «Ритм» (г. Таганрог), с учетом методических рекомендаций производителя. Для оценки работы мы использовали показатель, характеризующий уровень энергозатрат.

**Результаты исследования.** Современная силовая платформа регистрирует положение центра давления очень часто, 200 или 250 раз в секунду. Таким образом можно говорить, что результат будет отражать то, насколько «энергозатратным» оказался процесс поддержания позы, то есть то, насколько человеку было легко её удерживать.

Уровень энергозатрат при поддержании равновесия до начала коррекционных мероприятий с открытыми глазами равнялся  $1,31 \pm 0,21$  Дж. После занятий данный показатель составил  $1,06 \pm 0,08$  Дж. При закрытии глаз эти значения увеличились в двое, составив  $2,92 \pm 0,33$  Дж, после занятий  $1,72 \pm 0,32$  Дж.

**Заключение.** Таким образом занятия ПК благодаря избавлению человека от внутренних блоков и зажимов, препятствующих поддержанию на оптимальном уровне гармонии и внутренней сбалансированности индивида, способствуют снижению уровня энергозатрат необходимые для контроля координации в ситуации отсутствия зрительного контроля. На наш взгляд это связано с формированием условно-рефлекторных двигательных стереотипов, оптимизацией, в том числе, координаторной функции.

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЫЖКОВЫХ ТЕСТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Примаченко Г.К.<sup>1\*</sup>, Шпаков А.В.<sup>1,2</sup>, Воронов А.В.<sup>2</sup>, Соколов Н.Н.<sup>2</sup>, Пучкова А.А.<sup>1</sup>, Ставровская Д.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр физической культуры и спорта», г. Москва

\*e-mail: g.k.primachenko@mail.ru

**Цель работы** – оценка параметров точности воспроизведения мышечных усилий при выполнении многосуставных движений спортсменами высокого уровня по сравнению с добровольцами до и после воздействия 5-суточной «сухой» иммерсии (СИ).

В исследовании участвовали 9 практически здоровых женщин-добровольцев, регулярно не занимающихся физическими нагрузками ( $30,2 \pm 5,2$  лет,  $165,5 \pm 6,1$  см,  $60,6 \pm 12,3$  кг), которые находились в течение 5 суток в условиях СИ. В исследовании также приняли участие 8 спортсменок сборной России по конькобежному спорту (мастер спорта и мастер спорта международного класса;  $24,4 \pm 2,5$  лет,  $168,6 \pm 7,4$  см,  $64,0 \pm 7,3$  кг).

Точность воспроизведения мышечных усилий оценивали по показателю максимальной высоты прыжка (МВП) и половины максимальной высоты прыжка (ПМВП) в серии из трёх типов прыжков: прыжка вверх из положения приседа, прыжка с подседом, прыжка с подседом и махом руками. Все участницы выполняли последовательно 3-5 попыток прыжков для определения МВП с интервалом 10-15 секунд. Затем выполняли 3-5 попыток прыжков для определения ПМВП. Во время тестирования участницы не получали никакой обратной связи ни о МВП, ни о ПМВП. Таким образом, высоту ПМВП определяли самостоятельно, основываясь на собственных ощущениях. При анализе результатов оценивали разницу между фактически достигнутой величиной ПМВП и величиной МВП делёной пополам. Спортсменки выполняли тестирование однократно перед началом подготовительного периода подготовки, участницы эксперимента с СИ – до и на 2 сутки после завершения СИ.

Анализ результатов в группе СИ не выявил достоверных изменений в МВП ни в одном из тестов. МВП уменьшилась после СИ до 2,5 % по сравнению с исходным уровнем. Выявлена тенденция в снижении точности при выполнении ПМВП. Отсутствие значимых различий между МВП из приседа и с подседом свидетельствует о низком уровне физической подготовленности в группе СИ. В группе спортсменок МВП закономерно значимо выше, чем в группе СИ. Однако точность выполнения прыжков, наоборот, оказалась значимо ниже. Несмотря на различия в МВП между группами, не было установлено значимой взаимосвязи между точностью локомоций и МВП ни в одной из групп. Можно предположить, что точность воспроизведения мышечных усилий не зависит от МВП и уровня спортивной подготовленности и обуславливается иными физиологическими факторами, в частности, развитием проприоцептивных свойств мышечного аппарата.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00435П.*

**ВОЗДЕЙСТВИЕ МОДЕЛИРОВАННОЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ НИВЕЛИРУЕТ ЭФФЕКТЫ  
ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ  
РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ**

Пучкова А. А. \*, Шпаков А. В., Катунцев В. П., Ставровская Д. М., Примаченко Г. К.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: alina.a.puchkova@gmail.com

Цель исследования – оценка эффекта 21-суточных интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) на кардиореспираторные реакции человека во время кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) до и после пребывания в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) как модели физиологических эффектов микрогравитации.

В исследовании приняли участие 10 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 19-31 лет. Проведено 2 серии исследований. В первой (контрольной) серии испытуемые в течение 3-х суток находились в условиях АНОГ ( $-6^\circ$ ). В дальнейшем в течение 21 суток испытуемые проходили курс ежедневных ИГТ, после чего их повторно помещали в условия 3-суточной АНОГ (опытная серия). ИГТ проводили в циклическом режиме «5 мин гипоксия ( $F_{I}O_2=9\%$ ) / 5 мин нормоксия» длительностью 60 мин каждая («БИО-НОВА-204», Россия). КПНТ (3-ступенчатая нагрузка с 5мин площадками 125, 150 и 175 Вт) в обеих сериях испытуемые выполняли за сутки до начала и в первые сутки после завершения АНОГ на велоэргометре «Ergoline» (Германия) с регистрацией параметров кардиореспираторной системы («Quark CPET – COSMED», Италия).

В контрольной серии выполнение КПНТ после АНОГ сопровождалось более высокими значениями частоты сердечных сокращений (ЧСС), минутной вентиляции легких ( $V_E$ ) и др. показателей по сравнению с данными КПНТ до АНОГ. После завершения курса ИГТ при выполнении КПНТ до опытной серии АНОГ наблюдали меньшие значения ЧСС по сравнению с КПНТ как после АНОГ, так и до АНОГ в контрольной серии исследования. Однако после АНОГ в данной серии прирост ЧСС по сравнению с нагрузкой до АНОГ был выше, чем в контрольной серии: прирост  $ЧСС_{max}$  после АНОГ в среднем составлял +7,1 и +15,9 уд/мин в контрольной и опытной сериях, соответственно. Схожий, более выраженный прирост после АНОГ в опытной серии наблюдали в динамике  $V_E$  и вентиляторных эквивалентов по кислороду и углекислому газу. Обнаруженные изменения могут быть обусловлены негативными эффектами 3-суточной АНОГ на кардиореспираторную и локомоторную системы организма.

Таким образом, пребывание человека в условиях 3-суточной АНОГ приводит к снижению уровня физической работоспособности. Несмотря на то, что предварительное проведение 21-суточного курса ИГТ повышало функциональные возможности кардиореспираторной системы при выполнении КПНТ, дальнейшее пребывание человека в условиях 3-суточной АНОГ нивелировало физиологические эффекты, обусловленные проведением ИГТ.

*Финансовая поддержка: работа поддержана Российской академией наук (63.1).*

**ГОДИЧНЫЙ КОСМИЧЕСКИЙ ПОЛЕТ – КАК МОДЕЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПЕРЕСТРОЕК В МЕЖПЛАНЕТНОЙ МИССИИ**

Романов П. В. \*, Сенаторова Н. А., Русанов В. Б., Фомина Е. В.

*Государственный научный центр – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: pasha.romanov.2016@inbox.ru

Годичный космический полет (КП) может рассматриваться как этап подготовки к будущим межпланетным миссиям, успешность которых во многом будет определяться функционированием гравитационнозависимых физиологических систем человека.

Проведен сравнительный анализ эффективности мероприятий, направленных на профилактику негативных влияний невесомости в двух окологодовых орбитальных космических полетах (космонавты А и Б). Физическая работоспособность космонавтов оценивалась на основе результатов тестов на бегущей дорожке «БД-2», на основе изокинетического тестирования силы мышц ног (динамометр «Субех») и определения индекса силы.

Оба космонавта выполняли физические тренировки по четырехдневному микроциклу. Космонавт А тренировался на дорожке ежедневно, а космонавт Б в четвертый день микроцикла выбирал отдых. Величина вертикальной осевой нагрузки на дорожке у космонавта А в среднем за полет составляла 70 % от веса тела, а у космонавта Б – 63,6 %, что несколько ниже рекомендованного. У обоих космонавтов объем работы в пассивном режиме движения полотна (перемещение полотна дорожки силой ног) был снижен по сравнению с рекомендованным в среднем на 10 %. Нагрузка по вертикальной оси на резистивном тренажере выполнялась через день, у космонавта А она превышала 200 %, от веса тела, у космонавта Б не превышала 150 %.

У космонавта А физиологическая стоимость нагрузки в тесте с пассивным режимом движения полотна дорожки в первом полетном тестировании была увеличена на 18 %, и далее снижалась. У космонавта Б в первом полетном тестировании на дорожке физиологическая стоимость была увеличена на 23 % и сохраняла тенденцию к увеличению. Тест в активном режиме движения полотна после полета выполнялся только космонавтом Б, где он достиг скорости бега 15 км/ч, что свидетельствует о достаточно высоком уровне работоспособности.



Потери силы мышц-экстензоров бедра у космонавта А составили 22 %, тогда как у космонавта Б—4 %. Силовой индекс у космонавта А составил 1,2 Нм/кг, что ниже порогового значения, и не предполагает быстрого покидания посадочной капсулы, а у космонавта Б—2,7 Нм/кг, что выше порогового значения.

Таким образом, система профилактики негативных влияний невесомости, реализованная для космонавта Б, оказалась достаточно эффективна для полета, сопоставимого по длительности с межпланетным.

*Финансовая поддержка: работа поддержана базовым финансированием РАН 63.1.*

### **ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИЯ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ПОВЫШЕННОЙ КОРТИКОСПИНАЛЬНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ ПОСЛЕ КРАТКОВРЕМЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ**

Рябова А. М.\*, Носикова И. Н., Китов В. В., Пономарёв И. И., Томиловская Е. С.

*ГНЦ РФ—Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: aleksriabova@yandex.ru

Воздействие факторов космического полёта (КП) приводит к изменению функционирования сенсомоторной системы, и даже после коротких КП у космонавтов развивается гипогравитационный двигательный синдром. Характерная для него гиперрефлексия, выражающаяся в снижении порогов и увеличении амплитуд мышечных ответов, может быть вызвана повышением кортикоспинальной возбудимости вследствие сенсорного дефицита. Электромиостимуляция (ЭМС) является одним из средств профилактики, которые используются на Международной космической станции (МКС) для нивелирования негативных последствий воздействия микрогравитации. Но, поскольку на борту МКС все средства профилактики используются в комплексе, невозможно оценить эффективность каждого средства в отдельности в условиях КП. В связи с этим интерес представляют эксперименты в наземных моделях, например, в «сухой» иммерсии (СИ). Целью данной работы было оценить эффективность ЭМС для устранения гиперрефлексии после короткой СИ. В исследовании приняли участие 23 здоровых добровольца. В объединённую контрольную группу вошли 13 человек, участвовавших в экспериментах с чистой СИ длительностью 5 и 7 суток. В группе профилактики (10 человек) иммерсионное воздействие длилось 7 суток, в течение которых ежедневно проводилось 2 сеанса ЭМС-тренировки мышечного аппарата. Исследование характеристик мышечных ответов проводили до начала СИ, в день окончания иммерсии и на 4-е сутки периода восстановления. Моторные ответы мышц голени (икроножной и камбаловидной) правой ноги вызывали с помощью транскраниальной и трансспинальной магнитной стимуляции (МС). При транскраниальной МС катушку стимулятора располагали на 1-2 см левее вертекса, при трансспинальной МС—в области сегментов L5-S1 позвоночника. Анализировали пороги вызванных моторных ответов (ВМО) и их амплитуды на фиксированных величинах стимула (70 % и 90 % от максимального выхода стимулятора). В контрольной группе после завершения СИ у испытуемых наблюдались признаки гиперрефлексии: пороги ВМО достоверно снижались относительно фоновых значений, а амплитуды—возрастали в обеих исследуемых мышцах. В группе профилактики пороги ВМО камбаловидной мышцы достоверно снижались после СИ, а пороги икроножной мышцы и амплитуды ВМО достоверно не изменялись в течение эксперимента. Таким образом, применение ЭМС во время СИ предотвращает развитие гиперрефлексии, и ЭМС-тренировку можно считать эффективным средством для профилактики повышения кортикоспинальной возбудимости в условиях микрогравитации.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология—медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

### **НЕМЕДЛЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ НИЗКОЧАСТОТНОЙ И ВЫСОКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОМИОСТИМУЛЯЦИИ НА ВЯЗКОУПРУГИЕ СВОЙСТВА МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В ХОДЕ 7-СУТОЧНОЙ ОПОРНОЙ РАЗГРУЗКИ**

Савеко А. А.\*, Пономарёв И. И., Бекренева М. П., Лакиза Л. Ю., Томиловская Е. С.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации—Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: asaveko@gmail.com

Электростимуляция (ЭМС) используется для профилактики негативных последствий ограничения двигательной активности, возникающих как в условиях реальной и моделированной микрогравитации, так и в клинической медицине (после операций, травм, при миопатиях и др.). В настоящее время вопрос наиболее эффективных протоколов ЭМС остаётся открытым (Maffioletti et al., 2018).

Для решения данной проблемы в ГНЦ РФ—ИМБП РАН была проведена серия экспериментов, включающая исследование эффективности сочетанного режима ЭМС нижних конечностей в условиях 7-суточной «сухой» иммерсии (СИ). Низкочастотная (НЧ) ЭМС проводилась ежедневно в первую половину дня, а высокочастотная (ВЧ)—во

вторую половину дня. Таким образом, протокол был направлен на восстановление нормального уровня электрической активности мышц за счёт применения электрической импульсации, характерной для паттерна иннервации быстрых (50 Гц) и медленных (25 Гц) двигательных единиц (Shenkman et al., 2007; Tanaka et al., 2016). При этом актуальной явилась оценка эффектов не только курса ЭМС, но и отдельных сеансов ЭМС на мышцы нижних конечностей с различным содержанием медленных и быстрых мышечных волокон. Цель настоящей работы составляло исследование вязкоупругих свойств мышц бедра и голени с помощью метода поверхностной миотонетрии «MyotonPro» до и после каждого сеанса НЧ и ВЧ ЭМС в ходе 7-суточной СИ. В исследовании приняли участие 10 добровольцев мужского пола.

Полученные результаты подтверждают ранее полученные сведения – ВЧ ЭМС оказывала больший эффект на быструю (70 % быстрых волокон) прямую мышцу бедра по сравнению с НЧ, что сопровождалось значительным увеличением тонуса данной мышцы в среднем на  $0,92 \pm 0,30$  Гц. В то же время ВЧ ЭМС не оказывала влияния на медленную камбаловидную мышцу (86 % медленных волокон), тогда как эффект НЧ ЭМС на эту мышцу зависел от суток воздействия: в первые 3-е суток СИ НЧ ЭМС вызывала снижение значений тонуса, а после 4-х суток СИ – их увеличение. Феномен «двухфазной» реакции камбаловидной мышцы на НЧ ЭМС представляет особый интерес и может быть обусловлен влиянием факторов СИ на эту мышцу.

*При поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

### **НОВЫЙ ПАРАМЕТР ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ МЕХАНИЗМАМ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К УСЛОВИЯМ НЕВЕСОМОСТИ**

Сенаторова Н. А.\*, Бахтерева В. Д., Кокуева М. А., Лысова Н. Ю., Фомина Е. В.

*Государственный научный центр – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: sennat24@yandex.ru

Обеспечение противодействия негативному влиянию невесомости определяется воспроизведением присутствия силы тяжести для создания соответствующего сенсорного притока и запуска ответа вегетативных систем на физическую нагрузку. Целью исследования явилось определение роли объема бега с высокой скоростью во время локомоторных тренировок, выполняемых в ходе космического полета (КП) в сохранении уровня физической работоспособности (ФР) человека. Мы предположили, что космонавты, выполняющие большую долю быстрого бега в полете, будут иметь больший объем сенсорного притока от рецепторов опоры и более выраженные изменения гомеостаза, запускающие механизмы противодействия адаптации организма к условиям невесомости.

В исследовании приняли участие 10 космонавтов. Оценка ФР проводилась за 30 суток до КП, 3-4 раза в ходе КП и на  $10 \pm 2$ -е сутки после КП на основе выполнения теста «Индивидуальные стратегии» (ИС). Во время выполнения теста регистрировались ЧСС, параметры газообмена, лактат капиллярной крови. Космонавты были разделены на две группы на основе различий в объеме бега с высокой скоростью при выполнении тренировок на бегущей дорожке. В группе А (n=4) средняя дистанция быстрого бега в активном режиме движения полотна во время локомоторных тренировок на бегущей дорожке составила 949 метров/день, в группе Б (n=6) – 2669 метров/день.

Было показано, что ЧСС в группе А после КП по сравнению с предполетными данными увеличилась на ступенях от 5 до 8 км/ч, в то время как в группе Б значимых изменений после полета не наблюдалось. Анализ изменений легочной вентиляции (ЛВ) показал, что после КП на ступенях нагрузки от 8 до 15 км/ч в группе А наблюдалось значимое повышение ЛВ по сравнению с предполетными значениями. В группе А после КП наблюдалось повышение концентрации лактата капиллярной крови после теста ИС на 37,4 % (с  $5,3 \pm 1,6$  до полета до  $8,5 \pm 3,4$  ммоль/л после полета), а в группе Б значимых различий с предполетным значением этого показателя не обнаружено (с  $5,3 \pm 2,7$  до полета до  $6,7 \pm 3,4$  ммоль/л после полета). В результате анализа метаболического эквивалента нагрузки зарегистрировано его снижение в группе А после КП (до полета MET=7,8, после полета MET=6,4). Пульсовая сумма работы и восстановления оказались выше после завершения полета в группе А на 14 % и 15 % соответственно, в то время как в группе Б различий по этим показателям не обнаружено. Таким образом, наша гипотеза нашла подтверждение в космическом эксперименте.

*Финансовая поддержка: Работа поддержана финансированием РАН 63.1.*

**ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ ЗВУКОВОГО ОБРАЗА В УСЛОВИЯХ 7-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ»  
ИММЕРСИИ**

Ситдигов В. М.<sup>1,\*</sup>, Зеленская И. С.<sup>2</sup>, Гайнутдинова Э. А.<sup>2</sup>, Курбанова О. Э.<sup>2</sup>, Томиловская Е. С.<sup>2</sup>, Андреева И. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: sitvlad@mail.ru

Локализация звука по азимуту подвержена перекалибровке в соответствии с текущим состоянием афферентных потоков (Lackner, Shenker, 1985; Yost et al., 2015; Wanrooij, Opstal, 2005). Учитывая важное влияние вестибулярной, проприоцептивной и опорной афферентации на систему отсчета при локализации звука, представляет интерес оценить положение медианной оси при локализации звука по азимуту в условиях иммерсии. В группе из 10 испытуемых с нормальным слухом определяли минимальное отклонение положения звукового образа от средней линии головы (СЛГ) на 1, 3 и 7-е сутки «сухой» иммерсии. Контрольное исследование выполняли на кушетке за сутки до и через сутки после иммерсии. Оценка положения звукового образа относительно СЛГ выполняли однократно при вертикальном положении головы методом минимальных изменений. Проводили прослушивание последовательности широкополосных звуковых образов, подаваемых через головные телефоны с шагом в 0.5 дБ междушумных различий по интенсивности. Результаты анализировали с учетом показателей воздушной аудиометрии на четырех основных частотах речевого диапазона – 500, 1000, 2000 и 4000 Гц. При разнице в среднем значении порогов слуха правого и левого уха, не превышающей 1 дБ, положение звукового образа относительно СЛГ было стабильно на протяжении всего периода измерений у трех испытуемых и не превышало 3°. При более высоком среднем значении порога для правого уха на 3-6 дБ по сравнению с левым положение звукового образа варьировало случайным образом относительно СЛГ в широком диапазоне (до 11°) у четырех испытуемых. У трех других испытуемых при более высоком среднем пороге для левого уха (3-8 дБ) наблюдали асимметрию положения звукового образа относительно СЛГ, которая составила в среднем 5° и 8° вправо на 1-й и 3-й дни иммерсии соответственно. На 7-й день оценки положения звукового образа относительно СЛГ у этих испытуемых возвращались к контрольным значениям 2°±4 влево. Результаты пилотного исследования положения звукового образа относительно СЛГ по азимуту указывают на разную роль в ориентации по слуху информации, поступающей от правого и левого ушей, при длительном снижении опорной нагрузки.

*Финансовая поддержка: разработка программного обеспечения и дизайна экспериментов поддержаны средствами бюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00, их выполнение – по теме № 63.1.*

**СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ СПОСОБНОСТИ ПОДДЕРЖАНИЯ  
ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ**

Стадников Е. Н.<sup>1,\*</sup>, Стадникова Н. Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону*

<sup>2</sup>*Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: evgstad@mail.ru

Традиционно функцию равновесия в вертикальной позе оценивают стабилметрическим параметром коэффициент Ромберга (КР). Наряду с КР предложен так же параметр качество функции равновесия (КФР) и нами предложенный (Стадников Е. Н. Патент № 2353287. 2009) параметр суммарный весовой отклик (СВО). В исследовании мы решили вычислить корреляционные связи этих параметров с показателями успешности выполнения стабилметрических тестов с биологической обратной связью (БОС) и, таким образом, сравнить их прогностическую оценку функции поддержания вертикальной позы. В исследовании приняли участие 106 студентов медуниверситета (49 юношей и 57 девушек, 18,5 ± 1,5 лет). В работе был использован стабилоанализатор «Стабилан-01-2». Испытуемым были предложены для выполнения тест «Ромберга», а также тесты БОС: «Мишень», «С выделенной зоной». Для расчета показателей тестов и параметров стабилметрических сигналов использовалась штатная программа SabMed2 и программа Excel для вычисления параметра суммарного весового отклика, а также значений корреляций стабилметрических параметров и показателей тестов БОС. Тест «Мишень» Испытуемый должен был отклонением тела сохранять равновесие таким образом, чтобы удерживать маркер центра давления (ЦД) в центре мишени в течение 1 минуты. Результаты оценивались в очках (Оч) и баллах (Бал). Тест «С выделенной зоной». Задание для испытуемого заключалось в том, чтобы маркер ЦД как можно меньшее время присутствовал на периферии монитора в течение 3-минутного периода тестирования. Результаты оцениваются в количестве входов маркера в центральную зону (ВхЗ) и времени пребывания ЦД в центральной зоне (ВрЗ). В результате значения корреляций КР с тестовыми показателями составили: Оч(0,07); Бал(0,04); ВхЗ(0,01); ВрЗ(0,06). Значения корреляций КФР с тестовыми показателями составили: Оч(0,79); Бал(0,78); ВхЗ(-0,75); ВрЗ(0,78). Значения корреляций СВО с тестовыми показателями составили: Оч(0,94); Бал(0,98); ВхЗ(0,85); ВрЗ(0,89). На основании полученных результатов по значению коэффициента Ромберга нельзя прогнозировать успешность выполнения стабилметрических тестов БОС и, следовательно, степень развития сенсомоторной координации человека в вертикальной позе, а нами предложенный параметр СВО

можно считать более надёжным предиктором способности поддержания вертикальной позы человеком нежели параметр КФР.

### ДИНАМИКА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА В ИСКУССТВЕННЫХ ГАЗОВЫХ СРЕДАХ В ГЕРМООБЪЕМЕ

Счастливец Д. В.\*, Котровская Т. И., Бубеев Ю. А.

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: scdarya@yandex.ru

Индивидуальным проявлениям субъекта свойственно закономерное распределение ЭЭГ-компонентов по конвексальной поверхности коры головного мозга, которое называют ЭЭГ-паттерном. Классификация ЭЭГ-паттернов с опорой на типологические признаки дает возможность описания ЭЭГ-картины по достаточно общим и наиболее существенным характеристикам электрической активности мозга человека, находящегося в состоянии покоя. Цель: определить зависимость нейрофизиологических реакций от индивидуально-типологических характеристик ЭЭГ-паттерна и начального функционального состояния ЦНС в динамике при воздействии гипербарических искусственных газовых сред. Методы исследования. В эксперименте при воздействии гипербарических искусственных газовых сред в Глубоководном водолазном комплексе (ГВК-250) на базе ГНЦ РФ-ИМБП РАН принимали участие 6 практически здоровых добровольцев – мужчин в возрасте от 24 до 42 лет ( $31,8 \pm 2,3$ ), в трех экспериментальных сериях: 1) с гипоксией ( $87,0-86,5\% \text{ N}_2$ ,  $13,5-13,0\% \text{ O}_2$ ); 2) гипоксия с аргоном ( $41,7-54,4\% \text{ N}_2$ ,  $32,8-42,8\% \text{ Ar}$ ,  $12,4-13,3\% \text{ O}_2$ ); 3) гипоксия с аргоном с погружением на 20 метров с последующей декомпрессией в нормоксии. Длительность каждой серия составляла десять дней с перерывом между ними в 30 суток. Для определения динамики нейрофизиологических показателей регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) монополярно от 19 стандартных отведений согласно международной системе 10-20% в первых двух экспериментальных сериях в фоне, в 1 и 2 части пребывания в ГВК-250, а также сразу после выхода из гермообъема. В третьей серии, в связи со специфическими условиями эксперимента, ЭЭГ записывали в фоне, на 4 сутки и сразу по окончании эксперимента. Рассчитывали относительное значение мощности (ОЗМ) основных частотных ЭЭГ-диапазонов и относительный показатель динамики ОЗМ, а также определяли индивидуально-типологические особенности ЭЭГ-паттернов участников исследования. Результаты. Исследование церебральных реакций добровольцев начинали с определения типа индивидуального ЭЭГ-паттерна по классификации Е. А. Жирмунской. У 6 испытуемых наблюдались три типа паттернов, являющихся вариантами нормы: I – организованный во времени и пространстве; III – десинхронный низкоамплитудный; IV тип – дезорганизованный с преобладанием альфа-активности. Фоновая регистрация ЭЭГ показала различия начального функционального состояния в группе: у 1 из 6 испытуемых тип паттерна менялся перед каждой серией, а еще у 2 перед 1 и 2 сериями наблюдали достоверные различия показателей ОЗМ различных частотных диапазонов ЭЭГ. В первых двух сериях не выявили значимых однонаправленных изменений исследуемых ЭЭГ-показателей. В 3 серии за счет сочетанного действия измененного газового состава среды с повышенным давлением в 0,2 МПа наблюдали однонаправленные изменения ЭЭГ-показателей (увеличение ОЗМ Дельта- и уменьшение ОЗМ Альфа-диапазонов) независимо от индивидуально-типологических особенностей ЭЭГ-паттерна и начального функционального состояния ЦНС. Заключение. Выявление выраженных однонаправленных сдвигов ЭЭГ-показателей в малой выборке испытуемых с различными индивидуально-типологическими типами ЭЭГ-паттернов и начальным функциональным состоянием ЦНС в условиях краткосрочного пребывания в гермообъеме возможно при достаточно выраженной силе воздействия, в том числе за счет дополнения комплекса действующих факторов еще одним, функционально значимым.

*Работа поддержана темой РАН № 63.2.*

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПРИ МИКРОГРАВИТАЦИИ И ПОСТМИКРОГРАВИТАЦИОННОЙ РЕАДАПТАЦИИ У КРЫС

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

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

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

\*e-mail: artishock23@gmail.com

Понимание центральных механизмов реорганизации двигательной функции необходимо для разработки эффективных терапевтических методов, способствующих ограничению последствий функциональной разгрузки мышц (при космических полетах, патологиях и т. д.) и увеличения интенсивности процессов восстановления.

На лабораторных крысах весом 190-210 г. (n=35) исследовали функциональное состояние спинальных нейрональных сетей в условиях моделируемой микрогравитации (7 сут) и последующей реадaptации (1, 3, 7, 14 сут), а также, в этих условиях, изучали влияние ежедневной спинальной стимуляции. Микрогравитацию моделировали общепринятым методом (Ильин, Новиков, 1980; Morey-Holton et al., 2002). Стимуляцию спинного мозга осуществ-

вляли в области двигательного центра камбаловидной мышцы (КМ): 1) магнитным стимулятором «Нейро-МВП-4» через 8-образный индуктор; 2) электростимулятором «А-М Systems» через предварительно имплантированные электроды. После воздействия экспериментальных условий регистрировали полисинаптические ответы КМ (Герасименко и соавт., 2006; Lavrov et al., 2008), включающие ранний (РК), средний (СК), поздний (ПК) компоненты. Также регистрировали вызванные моторные потенциалы (ВМП) КМ при магнитной стимуляции шейного и поясничного утолщения спинного мозга. В качестве контрольных использовали данные, полученные при исследовании интактных животных.

После моделируемой микрогравитации обнаружено снижение амплитуды и латентности СК полисинаптических ответов КМ, уменьшение амплитуды и латентности ВМП КМ при стимуляции шейного отдела спинного мозга, а также снижение порога, амплитуды, латентности и увеличение длительности ВМП КМ при стимуляции поясничного отдела. В период реадaptации латентность и длительность компонентов полисинаптических ответов увеличивалась. Также, в этих условиях обнаружено увеличение латентности и длительности ВМП КМ. При ежедневной спинальной стимуляции: в условиях микрогравитации наблюдали уменьшение латентности СК КМ; в условиях реадaptации параметры регистрируемых мышечных ответов приближались к контрольным.

Таким образом, в условиях микрогравитации и последующей реадaptации изменяется состояние внутриспинальных нейросетей – наблюдается преобразование возбудимости интернейронов, мотонейронов и/или нарушении баланса внутриспинальных тормозных и возбуждающих влияний. Стимуляция спинного мозга ограничивает ряд эффектов изменения гравитационной среды.

*Финансовая поддержка: программа «Стратегическое академическое лидерство Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ-2030).*

### **ВЛИЯНИЕ 21-СУТОЧНОЙ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ И АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ Н-РЕФЛЕКСА МЫШЦ-ЭКСТЕНЗОРОВ ГОЛЕНИ**

Шигуева Т. А. \*, Абу Шели Н. М. А., Китов В. В., Шпаков А. В., Томиловская Е. С.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: t.shigueva@gmail.com

В результате многочисленных исследований, проведенных российскими и зарубежными учеными, были сформулированы представления об особенностях воздействия невесомости на нервно-мышечную систему человека, отмечающие выраженную гиперрефлексию как закономерный эффект пребывания в невесомости (Kozlovskaya et al., 1988; Reschke et al., 1986; Закирова и соавт., 2015). Цель исследования составило сопоставление данных о динамике развития гипогравитационного двигательного синдрома в системе нейромышечной передачи (характеристики Н-рефлекса) в условиях двух наземных моделей физиологических эффектов микрогравитации: 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и 21-суточной «сухой» иммерсии (СИ).

В качестве показателей, отражающих состояние мотонейронных совокупностей спинного мозга, в ходе 21-суточной АНОГ и СИ исследовали характеристики Н-рефлекса мышц голени в условиях мышечного расслабления. Анализировали пороги и максимальные амплитуды кривых вовлечения Н-рефлекса камбаловидной (КМ) и икроножной (ЛИ) мышц голени до, во время и после завершения воздействия. Н-ответ вызывали электрической стимуляцией большеберцового нерва.

В ходе 21-суточной АНОГ на 7-е сутки наблюдалось снижение порога Н-рефлекса в КМ, на 15-е и 20-е сутки пороги оставались сниженными. В ЛИ с 7-х по 20-е сутки АНОГ наблюдалось аналогичное снижение. В 21-суточной СИ снижение порогов Н-рефлекса КМ и ЛИ наблюдалось только на 5-е сутки. Необходимо отметить, что в наших предыдущих исследованиях, проводимых в условиях менее длительной СИ, существенное снижение порогов Н-рефлекса наблюдалось на 1-е и 3-и сутки воздействия. Изменения амплитуды ответов были неоднозначны, аналогично результатам годичной (Григорьев, Козловская, 2018) и 120-суточной АНОГ (Kozlovskaya et al., 1988). В условиях 21-суточной СИ относительная и максимальная амплитуда Н-ответа достоверно снижалась на 5-е сутки воздействия по сравнению с фоновыми данными. В условиях 21-суточной АНОГ относительная и максимальная амплитуда Н-рефлекса в КМ и ЛИ повысилась к 7-м суткам АНОГ по сравнению с исходными значениями. Затем наблюдалась тенденция к снижению, сохраняющаяся и в периоде восстановления.

По-видимому, в условиях СИ, начиная с 7-х суток экспозиции, наблюдается развитие компенсаторных процессов, свидетельствующих об этапе хронической адаптации. В условиях АНОГ гипогравитационный двигательный синдром развивается очевидно медленнее, поэтому мы наблюдаем снижение порогов в более поздние сроки, чем в СИ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00435.*

## ОСОБЕННОСТИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОСТУРАЛЬНОГО РАЗВОРОТА ЛИЦАМИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Ширяева Т. П.<sup>1,\*</sup>, Мельников А. А.<sup>2</sup>, Грибанов А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», г. Архангельск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва

\*e-mail: taisia.moroz@yandex.ru

По данным ВОЗ около 60 % взрослого населения имеют избыточную массу тела (МТ). Изменение образа жизни, гиподинамия приводят к усилению этого тренда. Возрастные изменения также могут оказывать влияние на формирование различных функциональных ограничений. Цель – установить особенности разворота вертикальной позы во время локомоции у пожилых с избытком и дефицитом МТ.

В исследовании приняли участие 122 женщины 60-74 лет, которых разделили на 3 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в соответствии с классификацией Комитета по питанию и здоровью (США, 1989): с избыточной МТ – ИМТ более 29,0 кг/м<sup>2</sup> (n=43); с нормальной МТ – ИМТ от 23,0 до 29,0 кг/м<sup>2</sup> (n=41); с дефицитом МТ – ИМТ менее 23,0 кг/м<sup>2</sup> (n=38). Исследование проводилось на компьютерном стабилометрическом комплексе «Balance Manager» по тесту «Быстрый разворот».

Статистически значимые различия показателей времени и точности разворота между группами женщин с избытком и дефицитом МТ при сравнении с нормальной МТ отсутствовали, и в группе с дефицитом МТ были такими же, как в группе с нормальной МТ. Вероятно, это обусловлено адаптивными реакциями организма пожилых женщин к антропометрическим изменениям и являются признаками “осторожной походки”, используемой участниками с избытком и дефицитом МТ.

Однако сравнение групп с избытком и дефицитом МТ выявило значимые различия. Так, у женщин с избытком МТ значимо выше были: время разворота в правую и левую стороны на 33 % (p=0,014) и 22 % (p=0,015); показатели колебаний центра тяжести при развороте в правую и левую стороны на 27 % (p=0,009) и 21 % (p=0,016) соответственно. Избыток МТ может оказывать негативное структурное и функциональное воздействие на организм человека, влияя на осанку тела и контроль равновесия, вызывать повышенную постуральную нестабильность, увеличивать риск падений и травм. Выявленные особенности могут быть обусловлены изменениями состава тела, такими как снижение мышечной и увеличение жировой массы, а также связанными с этим низкими скоростно-силовыми способностями постуральных мышц, что не обеспечивает адекватных локомоторных и постуральных движений.

Таким образом, пожилые лица с избыточной МТ имеют сниженную скорость постурального разворота при меньшей стабильности позы по сравнению с пожилыми лицами с дефицитом МТ, что может обуславливать повышенный риск падений и травм.

*Финансовая поддержка: грант № МК-4405.2022.1.4. А также при поддержке НОЦ мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования».*

## ВЛИЯНИЕ «СУХОЙ» ИММЕРСИИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НА ПОСТУРАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

Шишкин Н. В.\*, Китов В. В., Томиловская Е. С.

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: chachaturan@yandex.ru

«Сухая» иммерсия (СИ) – одна из наиболее используемых наземных моделей физиологических эффектов микрогравитации, воспроизводящая фактор безопорности (Томиловская, 2019). Цель работы – исследовать изменения постуральной устойчивости после СИ различной длительности.

Десять здоровых добровольцев 20-40 лет приняли участие в 5- и 21-суточных СИ. Для анализа постуральной устойчивости использовали стабилометрическую платформу. Регистрировали скорость перемещения центра давления (ЦД) и среднюю амплитуду колебаний ЦД до начала иммерсионного воздействия и через 1 час после его окончания. Испытуемые стояли с открытыми (ГО) и закрытыми (ГЗ) глазами на твердой опоре и с ГЗ на мягкой опоре в течение 40 сек. при каждом условии. Также на твердой опоре при ГЗ в течение 5 мин. проводили серию из 20-30 толчков в грудь. Вычисляли коэффициент линейной регрессии (КЛР) – удельное отклонение ЦД в ответ на единицу силы удара, а также удельное время восстановления (УВВ) – время восстановления скорости перемещения ЦД, отнесенное к силе удара (Haibach, 2007). Также испытуемые были разделены на 2 группы в зависимости от коэффициента Ромберга (КР) – отношения амплитуды колебаний ЦД при ГО и при ГЗ. Группа с КР > 1 условно называлась «визуалами» (В), с КР < 1 – «невизуалами» (НВ).

После воздействия 21-сут. СИ наблюдался рост скорости перемещения ЦД при стойке на твердой опоре при ГО (на 39,2 %) и при ГЗ (на 31,8 %). После 5-сут. СИ изменений скорости ЦД не наблюдалось.

После 21-сут. СИ не наблюдалось изменений амплитуды колебаний ЦД. После 5-сут. СИ наблюдалось увеличение амплитуды в тесте на мягкой опоре с ГЗ – вестибулярном тесте (на 67,9 %, p=0,005). При рассмотрении В и НВ групп было обнаружено, что указанный рост в основном обусловлен изменениями, происходящими в НВ группе (на 211 %).

Была обнаружена тенденция к снижению значений КЛР после 21-сут. СИ с 5,5 см/кг до 4,5 см/кг. При анализе УВВ в группах В и НВ был обнаружен рост в группе В (с 0,33 до 0,4 сек./кг,  $p=0,029$ ) и отсутствие роста у НВ группы. Это можно интерпретировать как увеличение устойчивости к возмущениям стойки, но мы предполагаем, что имеет место вовлечение тазобедренной поструральной стратегии, как у космонавтов после полёта (Speers, 1997), более выраженное у НВ.

Мы предполагаем, что 5-сут. СИ приводит к изменению согласованной работы вестибулярной системы в поструральной системе, более выраженному у людей с  $KP < 1$ , в то время, как 21-сут. СИ приводит к изменениям работы поструральной системы другого, возможно более общего генеза.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00435.*

## **Симпозиум Возрастная физиология человека (памяти академика Д. А. Фарбер)**

### **ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ (РП) ПРИ ЗАПОМИНАНИИ ЭМОЦИОНАЛЬНО ОКРАШЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ У ПОДРОСТКОВ 13-14 ЛЕТ**

Адамовская О. Н.\*, Ермакова И. В., Догадкина С. Б.

*Институт возрастной физиологии Российской академии образования, г. Москва*

\*e-mail: Krysyuk-19@yandex.ru

Вопрос о влиянии эмоционального состояния на эффективность когнитивной деятельности у подростков является дискуссионным. Изучение ее вегетативного обеспечения расширяет представления о взаимодействии познавательной и эмоциональной сфер человека.

Цель: изучить вегетативное обеспечение РП при запоминании эмоционально окрашенной информации у подростков 13-14 лет.

Задача подростков ( $n=46$ ) состояла в сравнении двух последовательно предъявляемых изображений, которые были объединены в 3 блока по эмоциональной окрашенности: нейтральные, негативные и позитивные (по 15-16 проб в блоке), между блоками предоставлялся период восстановления (3 мин). В фоне и во время выполнения задания регистрировалась ЭКГ (вариабельность ритма сердца) и КГР.

Запоминание и сравнение нейтральных изображений сопровождалось усилением симпатической активности (увеличение LF%, AM) по сравнению с фоном, а также снижением нейрогуморальной и метаболической регуляции сердца (уменьшение VLF,  $mc^2, \%$ ). Усиление симпатической активности свидетельствует об адекватном использовании адаптивных регуляторных стратегий. Выявлена высокая эффективность РП (правильных ответов  $80,76 \pm 2,27\%$ ) на фоне максимального времени реакции  $1663,56 \pm 123,6$  мс по сравнению с другими блоками. В восстановительный период существенных изменений ВСР и КГР не отмечено. Выполнение положительно окрашенных заданий не вызывало значимых изменений показателей ВСР, аналогичная реакция также отмечена в восстановительный период. Количество правильных ответов составило  $72,33 \pm 2,18\%$ . Самая генерализованная реакция ВНС у подростков отмечалась при запоминании и сравнении отрицательно окрашенных стимулов. Выявлено усиление парасимпатической активности (увеличение HF,  $mc^2, \%$ ), снижение нейрогуморальных и метаболических влияний (уменьшение VLF,  $mc^2, \%$ ). В восстановительный период отмечалось усиление симпатических влияний (увеличение LF%,  $n.u.$ ; LF/HF, AM). Предположительно, увеличение вагусной активности может быть связано с началом переживания тревоги, стресса (стадия мобилизации ресурсов). Тревога в данном случае выступает дезадаптивным фактором, снижающим эффективность РП (процент правильных ответов  $68,01 \pm 2,93\%$ ) на фоне высокой скорости (время реакции минимальное  $-1534,36 \pm 115,6$  мс).

Таким образом, негативная эмоциональная валентность запоминаемой информации приводит к формированию неустойчивого функционального состояния и напряжению адаптации.

### **СТАНОВЛЕНИЕ С ВОЗРАСТОМ МОЗГОВЫХ МЕХАНИЗМОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕМАТИЧЕСКИХ РОЛЕЙ В ПРЕДЛОЖЕНИЯХ С ПАССИВНЫМ ЗАЛОГОМ У ДЕТЕЙ 4-8 ЛЕТ (ПО ДАННЫМ СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ ПОТЕНЦИАЛОВ)**

Гальперина Е. И.\*, Кручинина О. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: galperina-e@yandex.ru

На протяжении дошкольного и младшего школьного возраста на фоне развития морфофункциональной основы когнитивной деятельности, происходит совершенствование навыка восприятия речи, в том числе – усвоение тематических ролей в семантически обратимых предложениях, анализ которых опирается на сложный синтаксис. Мозговые механизмы овладения сложным синтаксисом, например, пассивным залогом, у детей мало изучены. Показано, что в русском языке пассивные конструкции корректно интерпретируются некоторыми детьми уже в возрасте от 4 лет, но даже у детей 7-8 лет с нормальным речевым развитием могут вызывать затруднения (Ахутина и соавт.,

2017). Ранее мы показали, что дети 4-5 лет успешно справляются с определением тематических ролей в обратимых трехсловных предложениях только в 65 % случаев (Ktuchina et al., 2022). Цель данного исследования – проследить возрастную динамику вызванного ответа мозга при восприятии предложений с активным и пассивным залогом детьми 4-8 лет. В ЭЭГ исследовании приняли участие 158 детей 4-8 лет с нормальным когнитивным развитием, выполняя тест на сопоставление предложений в активном и пассивном залоге (всего 268 предложений) с парными сюжетными картинками. Успешные в тесте (более 60 % правильных ответов) дети ( $n=105$ ) были разделены на возрастные группы (4 г.,  $n=13$ ; 5 л.,  $n=14$ ; 6 л.,  $n=16$ ; 7 л.  $n=36$ ; и 8 л.  $n=26$ ). Внутри групп сопоставляли средние амплитуды компонентов связанных с событиями потенциалов для каждого слова в предложении на последовательных интервалах с шагом в 100 мс. Чувствительность к грамматическим маркерам залога (окончанию третьего слова в предложении) была обнаружена во всех исследованных зонах интереса (фронтально-центральной и височно-теменных областях правого и левого полушарий мозга) и проявлялась в большей амплитуде вызванного ответа на предложения в пассивном залоге, чем в активном. Наблюдалась позитивность на 200-600 мс, которая начиналась во фронтально-центральных областях, захватывая височно-теменные области обоих полушарий. Начиная с 6-летнего возраста выявлен значимый прирост эффективности понимания конструкций с пассивным залогом, а также снижение амплитуды ССП и проявление отличий вызванного ответа на позднем когнитивном компоненте P600 в правой теменно-височной области, что свидетельствует о постепенном формировании нового механизма синтаксической обработки речи, который становится доминирующим только к 9 годам (Skeide and Friederici, 2016).

*Поддержано государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РАЗНЫМИ ЛАТЕРАЛЬНЫМИ ПРЕДПОЧТЕНИЯМИ**

Кунникова К. И.<sup>1,\*</sup>, Николаева Е. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kunnikova.ksenia@mail.ru

Взаимосвязь функциональной асимметрии с когнитивным развитием в младенчестве и раннем детстве представляет особый исследовательский интерес, поскольку первые два года жизни характеризуются наиболее интенсивным морфофункциональным созреванием мозга и развитием высших психических функций (Nelson et al., 2020). Целью данной работы было установление связи латеральных предпочтений и когнитивных особенностей у детей в возрасте от 5 месяцев до 2 лет. Было проведено кросс-секционное исследование в четырех возрастных срезах, всего было обследовано 166 детей без неврологических и соматических патологий: 5,78±0,72 мес. – 30 детей (19 мальчиков); 10,39±0,79 мес. – 51 ребенок (28 мальчиков); 14,76±1,68 мес. – 47 детей (29 мальчиков); 24,51±1,15 мес. – 38 детей (24 мальчика). Уровень когнитивных навыков оценивался с использованием «Шкал развития детей младшего и ясельного возраста Н. Бейли, 3-е издание». Были взяты сырые баллы по трем субшкалам: когнитивное развитие, рецептивная и экспрессивная коммуникация. Особенности зрительного внимания оценивались методом видеоокулографии; применялся айтрекер SMI RED500. Стимульный материал представлял собой два блока: поиск лица человека среди массива дистракторов (Gluga et al., 2009); поиск отличающихся объектов в виде «0» и «+» (Cheung et al., 2018). Анализировались процент выполненных проб во всех блоках (наличие фиксации взгляда на целевом стимуле) и время реакции на каждый из целевых стимулов (мсек). Латеральные предпочтения определялись посредством анализа видеозаписей манипуляций ребенка с различными предметами в режиме свободной игры. Для статистической обработки данных использовались регрессионный анализ и Н-критерий Краскела-Уоллиса. У леворуких детей наблюдалась высокая эффективность выполнения проб на зрительный поиск лица по сравнению с правшами ( $p=0,003$ ; 73,0±18,5 % против 58,4±22,2 %), что может объясняться преобладанием активности правого полушария в процессах кодирования визуальной социально значимой информации в раннем детстве (Yang et al., 2015). Время, затраченное на нахождение лица, также было наименьшим у леворуких детей ( $p=0,047$ ). Была получена положительная связь между праворукостью и баллами по субшкалам когнитивного развития ( $p=0,048$ ) и рецептивной коммуникации ( $p=0,035$ ). Таким образом, леворукость у детей до двух лет связана с преимуществом в обработке визуальной информации, тогда как у испытуемых с правосторонней мануальной асимметрией наблюдались высокие показатели когнитивных и коммуникативных навыков.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 16-1810371.*

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЕТЕЙ С ТИПИЧНЫМ И АТИПИЧНЫМ РАЗВИТИЕМ**

Ляксо Е. Е.\*, Фролова О. В., Николаев А. С.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: lyakso@gmail.com

Атипичное развитие сопровождается нарушением эмоциональной сферы. Спектр проявлений эмоциональных



состояний может быть ограниченным в связи с заболеванием, атипичным, редуцированным, инвертированным, не соответствующим возрасту. Исследование направлено на изучение эмоциональной сферы детей с типичным и атипичным развитием и выявление связи между физиологическими показателями детей и их способностью к отражению и распознаванию эмоциональных состояний. Исследование проведено по «Методике оценки эмоционального развития детей»—CEDM (Lyakso et al., 2022). В нем приняли участие 180 детей в возрасте 5–16 лет: 66 типично развивающихся (ТР), 55—с расстройствами аутистического спектра (РАС), 27—с интеллектуальными нарушениями (ИН), 32—с синдромом Дауна (СД). Родители детей заполняли опросники, тестирование детей включало задания на отражение эмоций (ЭО) в мимике, голосе, речи, поведении и распознавание эмоций (ЭР). Проводили оценку физиологических показателей детей—частоты сердечных сокращений, ведущего полушария по речи, определение фонематического слуха, порогов слуха. Осуществляли запись речи, поведения и мимической экспрессии детей. Исследование одобрено Этическим Комитетом СПбГУ. Показано, что дети с РАС и ИН, СД получили более низкие баллы по шкалам опросников «Развитие», «Эмоции» и «Поведение», и баллы за выполнение тестовых заданий по ЭО и ЭР по сравнению с ТР детьми. Дети с РАС хуже справляются с тестовыми заданиями, чем дети с ИД и СД (тест Манна–Уитни). Дети с высокими баллами CARS (отражает степень выраженности аутистических расстройств) хуже выполняли задания ЭО и ЭР, их эмоциональные появления соответствовали младшему возрасту (множественный регрессионный анализ). Выявлена связь между ведущим полушарием по речи (левым) и: правильным изображением эмоций (тест—нарисовать эмоции на лице) детьми с ИН, высокими баллами за задание «беседа» для детей с РАС. Для детей с ИН показана зависимость между порогами слуха (низкими) и выполнением задания—рассказ по картинкам и ответы на вопросы после просмотра мультфильма (корреляция по Спирмену, регрессионный анализ); между фонематическим слухом и баллами за ЭР. Дети с СД выполняли тестовые задания ЭО и ЭР лучше, чем дети с РАС, но хуже, чем дети с ИД. Выявлены различия и определены особенности выполнения заданий у детей с СД, РАС, ИН. Показана связь между физиологическими показателями детей и выполнением заданий, специфичная для детей разных групп.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-45-02007.*

## ОНТОГЕНЕЗ ТОРМОЗНЫХ ФУНКЦИЙ В ОРГАНИЗАЦИИ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ ПАМЯТИ

Разумникова О. М.<sup>1,\*</sup>, Николаева Е. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный технический университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,  
г. Санкт-Петербург

\*e-mail: razoum@mail.ru

Ранние и поздние этапы онтогенеза вызывает особый исследовательский интерес, так как эффективность развития тормозных функций связывают с успешностью обучения детей, а их ослабление—с когнитивным дефицитом при старении. Ранее нами было показано, что при запоминании серийно предъявленных зрительных стимулов у пожилых людей может доминировать стратегия обучения (*Retrieval-Based Learning*, RBL) или проактивная интерференция, способствующая торможению воспроизведения следа памяти (*Retrieval-Induced Forgetting*, RIF). Целью нашего исследования стало выяснение закономерностей включения тормозных функций в организацию зрительной памяти в широком возрастном диапазоне: от 5 до 78 лет.

В исследовании принимали участие 89 детей дошкольного возраста (ГрД), 157 школьников (ГрШ), 193 двадцатилетних студента (ГрС) и 124 человека пенсионного возраста (ГрП). Для анализа тормозных функций в процессах памяти использовали компьютеризированную методику запоминания зрительных стимулов: объектов живой природы, которые предъявлялись в трех сериях тестирования. Статистический анализ влияния факторов ВОЗРАСТ (6 возрастных групп, ГрШ представлена младшим, средним и подростковым возрастом), ПОЛ (2) выполняли для показателей памяти в трех последовательных сериях предъявления.

Дисперсионный анализ данных выявил значимые возрастные различия памяти с минимальными показателями для ГрП, а максимальными—для ГрС. Влияние возраста на динамику воспроизведения запомненных объектов заключалось в ее отсутствии для ГрД, доминирование эффекта RBL при сравнении 1 и 2 серий и его замене на RIF при сравнении 2 и 3 серий эксперимента в младшей ГрШ. Во всех остальных группах (старших ГрШ, ГрС и ГрП) отмечен эффект RIF при лучших показателях воспроизведения следа памяти в ГрС. Вне зависимости от возраста эффект RIF доминирует в динамике запоминания объектов, за ним следует эффект RBL, 17 % случаев представлено сменой RBL на RIF и 4 % представляют лица со стабильно низкими показателями памяти, не изменяющимися при повторении серий.

Эффект RIF рассматривается как отражение тормозных процессов, которые способствуют разрешению конкуренции информации для реализации цели: запоминания зрительно предъявленных объектов. Полученные данные указывают, что в дошкольном возрасте этот эффект еще не сформирован. У младших школьников доминирует эффект RBL, который замещается на RIF только в третьей серии эксперимента. После 10 лет доминирует RIF, что указывает на сформированные тормозные процессы при селекции информации.

**ФОРМИРОВАНИЕ ЦНС У ШКОЛЬНИКОВ НА СЕВЕРЕ: ОЦЕНКА ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЭГ МЕТОДОМ ПОПЕРЕЧНОГО И ПРОДОЛЬНОГО СРЕЗОВ**

Рожков В. П.\*, Трифонов М. И., Сороко С. И.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\* e-mail: vlrozhkov@mail.ru

Оценка степени зрелости ЦНС приобретает особое значение при изучении развития детей, живущих в сложных экологических условиях. Количественный подход к определению возрастных ЭЭГ нормативов, с учетом гетерохронности формирования различных корковых зон и связей между ними, должен включать анализ обобщенных характеристик многоканальной ЭЭГ. Цель работы – изучение динамики созревания ЦНС у детей и подростков-северян на основе оценки возрастных изменений интегральных параметров пространственной и временной организации ЭЭГ, с сопоставлением данных, полученных методом поперечного и продольного срезов, и с учетом фактора сезонности. Обследованы учащиеся сельской школы (Архангельская обл.) в возрасте от 7 до 18 лет. Исследование методом поперечного среза с участием 32 девочек и 33 мальчиков проведено в 2 этапа – в октябре и апреле в пределах учебного года. Длительность лонгитюдного исследования с участием 30 школьников варьировала от 5 до 8 лет. Изучение динамики созревания ЦНС проводилось на основе анализа характеристик структурной функции многоканальной ЭЭГ, представляющих собой обобщенный спектр и нормированные интегральные параметры  $P_t$  и  $P_s$ , характеризующие пространственную и временную связность ЭЭГ процессов в пределах области  $[0,1] \times [0,1]$ , в которой предельные значения параметров соответствуют детерминированной (0,0) либо абсолютно случайной (1,1) организации процессов.

Установлено, что значения  $P_t$  увеличиваются по мере взросления ребенка, характеризуя тенденцию к снижению временной связности в ЭЭГ, что может отражать повышение функциональной подвижности, лабильности нейродинамических процессов. Напротив, величины  $P_s$  снижаются у учащихся от младших к старшим классам, демонстрируя возрастание с возрастом детерминированной составляющей (повышение пространственной связности между ЭЭГ процессами). Коэффициенты регрессии в модели, где зависимой переменной служил возраст, а предикторами  $P_t$  и  $P_s$ , достигали в исследовании по методу поперечного среза уровня 0.77, в лонгитюдном – 0.55. При лонгитюдном исследовании основным предиктором служил параметр  $P_t$ , в методике поперечного среза на зависимую переменную существенно возрастало влияние параметра  $P_s$ . Построение интервалов предсказания в регрессионной модели позволяет выявить детей с нарушенным/замедленным развитием ЦНС, оценка вариабельности спектра СФ от сезона к сезону – учащихся, состоящих в группе риска расстройства процессов адаптации.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**РЕАКЦИЯ НАВЯЗЫВАНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ОТВЕТЕ МОЗГА КАК НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАЗВИТИЯ ВОСПРИЯТИЯ ТОНКОЙ ВРЕМЕННОЙ СТРУКТУРЫ СЛУХОВОГО СИГНАЛА У ДЕТЕЙ**

Сысоева О. В.<sup>1,2\*</sup>, Неклюдова А. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Научно-технологический университет “Сириус”, г. Сочи*

<sup>2</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: olga.v.syoeva@gmail.com

Наш мозг в ответ на предъявление ритмической стимуляции увеличивает свой ответ на частоте стимуляции, что можно видеть на ЭЭГ (реакция навязывания). Для слуховых стимулов эта реакция особенно выражена у взрослых при стимуляции с частотой 40 Гц, что связывают с работой NMDA рецепторов на парвальбуминовых интернейронах (Cardin et al., 2009). На поведенческом уровне выраженность данной реакции связывают со способностью детектировать паузы в слуховом потоке, а также с восприятием речи в шуме (Ross et al., 2002, 2016), но изучалось только на взрослых.

В данной работе изучались взаимосвязи реакции навязывания аудио ритмов разной частоты (16, 27, 40 и 83 Гц) с восприятием речи и различением частоты щелчков у детей с типичным развитием от 2 до 18 лет (n=45). Дети слушали последовательности щелчков с частотой длительностью 500 мс и межстимульным интервалом 500-800 мс во время записи ЭЭГ с 28 каналов (150 последовательностей). Анализировались эпохи от –200 до 500 мс. Для 50 случайных безартефактных эпох рассчитывалась фазовая когерентность (ITPC) с частотой стимуляции для отведения FCz, с наиболее выраженным ответом.

В поведенческом блоке дети слушали и повторяли 30 слов в шуме. Для каждого воспроизведенного слова по отношению к эталонному было подсчитано расстояние Левенштейна – метрика, используемая в лингвистике для измерения различия между двумя словами. В другой задаче дети оценивали различия между двумя последовательностями щелчков (эталонной частоты и меняющейся). Частота второго стимула увеличивалась или уменьшалась в зависимости от ответа ребенка, чтобы определить порог различения.

ANCOVA (фактор частоты – внутригрупповой фактор и возраст – ковариат) показал эффект фактора частоты

( $p < 0.001$ ), а также взаимодействия частоты и возраста ( $p < 0.001$ ). Апостериорный анализ показал, что ИГРС выражено на частотах 16, 27 и 40 Гц, но не выражено на 83 Гц, что говорит о предельном разрешении слуховой коры, что согласуется и с поведенческими данными. Значимое увеличение ИГРС с возрастом наблюдалось лишь на частоте 40 Гц ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.001$ ). Поведенческие показатели были связаны с ИГРС тоже лишь на 40 Гц, таким образом что у детей с большим ИГРС наблюдалось лучшее восприятие слов в шуме ( $r = -0.4$ ,  $p = 0.01$ ) и различение щелчков ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.04$ ).

Таким образом, мы показали, что реакция навязывания на частоте 40 Гц играет может быть нейрофизиологическим маркером развития слухового и речевого восприятия у детей.

*Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект COG-RND-2262).*

## **МУЛЬТИМОДАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ ДЕТЕЙ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Шестакова А. Н.\*

*Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва*

\*e-mail: a.shestakova@hse.ru

Дети с двигательными расстройствами, такими как артрогрипоз (АС) (редкое врожденное заболевание, проявляющееся в дисфункции верхних конечностей) или паралич Эрба (ЕР) (приобретенное двигательное расстройство с аналогичными симптомами), часто испытывают трудности с освоением учебной программы в школе. Можно предположить, что более низкие показатели АС и АР по сравнению со здоровыми сверстниками могут быть связаны с когнитивными нарушениями пациентов. Для оценки когнитивных нарушений у пациентов с АС и ЕР мы использовали комплексный аудиовизуальный мультимодальный подход, объединяющий функциональное (ЭЭГ/МЭГ) и анатомическое (VBM&SBM MRI) картирование головного мозга с нейро- и психолингвистической оценкой памяти, внимания и речи. Мы также попытались выявить онтогенетические и генетические факторы, влияющие на когнитивные нарушения, связанные с двигательными нарушениями, путем сравнения нейронных коррелятов АС и ЕР во время выполнения ими психофизиологических задач.

## **Постерная секция: Возрастная физиология человека**

### **КАЛЬЦИЙ, МАГНИЙ, МАРГАНЕЦ И ЦИНК В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРОВ БИОЭЛЕМЕНТНЫХ ПРОФИЛЕЙ У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА**

Агеенко К. И.\*, Луговая Е. А.

*Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан*

\*e-mail: kir.ageenko@yandex.ru

Биоэлементная система на протяжении постнатального онтогенеза претерпевает разнообразные изменения. Уровни химических элементов в организме человека далеко не всегда сохраняются в пределах референсных значений, что может приводить к сбоям в физиологических процессах, участниками которых биоэлементы являются. Так, например, характерный для организма пожилых людей дефицит  $Ca^{2+}$  обуславливает замедление скорости передачи нервных импульсов, а также уменьшение объема кальциевого депо саркоплазматического ретикулаума сердечной мускулатуры, вызывающее угнетение скорости ее сократимости (Оберлис и соавт., 2008; Herraiz-Martinez et al., 2015).

В волосах 238 жителей Магадана в возрасте от 36 до 94 лет методами атомно-эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии определили концентрации Ca, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P и Zn. Полученные данные подвергли кластерному и дискриминантному анализу с целью сегментации жителей магаданского региона старшего возраста по биоэлементным типам в зависимости от содержания макро- и микроэлементных предикторов.

Иерархический кластерный анализ позволил установить три биоэлементных профиля, обозначенных нами как норма (соответствие референсным значениям по А. В. Скальному (2003)), умеренный избыток и гиперизбыток. Дискриминантный анализ на основании иерархической кластеризации выявил 2 канонических дискриминантных функции. Для первой канонической переменной зафиксированы  $\chi^2 = 521,139$  при  $df = 8$  и  $p = 0,001$ , для второй —  $\chi^2 = 48,977$  при  $df = 3$  и  $p = 0,001$ . Разделение кластеров происходит по первой канонической дискриминантной функции, которая описывает 96,6 % изменчивости и имеет достоверные корреляции ( $p = 0,001$ ) со следующими показателями — [Ca] (коэффициент — 0,916), [Mg] (коэффициент — 0,321), [Mn] (коэффициент — —0,177), [Zn] (коэффициент — 0,166). Вторая каноническая переменная описывает 3,4 % изменчивости и не вносит существенного вклада в кластеризацию.

Таким образом, классифицирующими для выделенных биоэлементных профилей параметрами оказались уровни 4 из 9 рассмотренных элементов — Ca, Mg, Mn и Zn. Достоверность различий средних значений концентраций элементов-предикторов между биоэлементными профилями достаточно высока —  $0,028 < p < 0,001$ .

## УРОВЕНЬ ИРИСИНА И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПОСЛЕ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Бондарчук Ю. А. \*, Манаева И. Н., Шахматов И. И., Лисина С. В., Маршалкина П. С., Прокопец Д. А.

*ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул*

\*e-mail: bondarchuk2606@yandex.ru

**Введение.** В настоящее время актуальной задачей медицины является поиск немедикаментозных методов увеличения продолжительности и улучшения качества жизни людей пожилого возраста. Существует тесная связь между уровнем ирисина и длиной теломер, являющихся маркерами продолжительности жизни. Синтез ирисина активирует физическая работа, но при этом не все режимы физических нагрузок приводят к повышению его концентрации в плазме крови. Сверхпороговые нагрузки могут приводить к патологическим процессам со стороны различных органов и систем, среди которых особое место занимает система гемостаза. **Цель** исследования – выявление оптимального режима физических нагрузок, повышающего уровень ирисина в плазме крови и сохраняющего гемостазиологические параметры в пределах нормы.

**Методы исследования.** Исследования выполнены на 36 белых крысах мужского пола линии Wistar возрастом 20 недель. Животные контрольной группы не подвергались физическим нагрузкам. Крысы, составлявшие опытные группы, подвергались принудительной ходьбе в тредбане со скоростью 6-8 м/мин в течение 30 дней в разных режимах: животные 1 группы подвергались нагрузкам в течение 2 часов в режиме 3 раза в неделю, крысы 2 группы – ежедневным физическим нагрузкам в течение 2 часов. Забор крови осуществляли по истечении 30 дней.

**Результаты.** По данным иммуноферментного анализа у животных 1 опытной группы концентрация ирисина увеличивалась в 1,6 раза по сравнению с контролем и составляла 1,0 нг/мл [0,8-1,2] и 0,6 нг/мл [0,5-0,7] соответственно. Параметры системы гемостаза оставались на уровне контрольных значений. Во второй опытной группе уровень ирисина не имел статистически значимых отличий от контрольной группы и составлял 0,7 нг/мл [0,6-1,1]. Со стороны системы гемостаза регистрировалось снижение агрегационной активности тромбоцитов в 1,1 раза. В коагуляционном звене отмечалось удлинение протромбинового времени в 1,2 раза и снижение фибриногена в 1,2 раза. Антикоагулянтная и фибринолитическая активность плазмы крови оставалась на исходном уровне. Гипокоагуляционную направленность, зарегистрированную во 2 опытной группе, можно расценивать как проявление долговременной адаптации со стороны системы гемостаза на повторное действие стрессора. **Заключение.** Таким образом, исходя из динамики уровня ирисина и состояния показателей гемостаза более эффективным режимом физических нагрузок для молодых животных является ходьба в тредбане в течение 2 часов со скоростью 6-8 м/мин 3 раза в неделю в течение месяца.

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Варич Л. А. \*, Чуянова А. А., Серый А. В., Солодухин А. В., Брюханов Я. И.

*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

\*e-mail: varich2002@mail.ru

Нейротропность коронавируса в сочетании с длительной социальной изоляцией приводит к снижению памяти, внимания, скорости мыслительных процессов и к усилению ряда аффективных расстройств. Перечисленные последствия наиболее часто сопровождает пациентов в постковидном периоде и существенно снижает качество их жизни, тем самым затрудняя адаптацию в социальной и трудовой деятельности. Причем различные последствия и осложнения проявляются практически во всех возрастных периодах.

Цель исследования заключалась в изучении особенностей проявления нарушений когнитивных функций у лиц юношеского и зрелого возраста, перенесших COVID-19.

В исследовании приняли участие лица юношеского (62 человека, 20±1,5 лет) и зрелого (80 человек, 45-65 лет) возрастов, у которых проводились: опрос на выявление постковидного синдрома (опросник Long COVID Symptom Tool), оценка нейродинамических и когнитивных показателей.

Обследуемые были разделены на две группы: 1 группа – лица, переболевшие COVID-19; 2 группа – лица, не переносившие данного заболевания (контрольная).

При сравнении группы, переболевших COVID-19 и группы не болевших, не смотря на разницу в возрасте, обследуемые демонстрировали статистически значимые различия в ухудшении показателей когнитивных функций и психоэмоционального состояния. Так, первая группа обследованных имела значительное снижение показателей памяти, внимания, мышления, умственной работоспособности, нарушения эмоциональной лабильности и повышение уровня тревожности по сравнению с группой испытуемых, не переболевших COVID-19. Также неврологические нарушения такие как: ухудшение качества сна и головные боли, встречались практически у половины пациентов с подтвержденным диагнозом (50% и 41% соответственно).

Проведенный однофакторный дисперсионный анализ позволил выявить когнитивные функции, в большей степени подвергшиеся влиянию коронавирусной инфекции, ими оказались характеристики системы восприятия,

особенно слух. Установлено выраженное влияние ухудшения слуха на психофизиологический статус обследуемых, проявляющееся в снижении скорости реакции, уровня функциональной подвижности нервных процессов, работоспособности головного мозга и преобладании процессов торможения над возбуждением. Установленные различия усугублялись возрастом: чем старше был возраст, тем более выраженные изменения изучаемых характеристик отмечались у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда и грант Кемеровской области – Кузбасса «Психофизиологические предикторы когнитивных нарушений у лиц, перенёсших коронавирусную инфекцию (COVID-19): система профилактики и коррекции» (проект № 22-25-20173).*

## **ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА БИНОКУЛЯРНЫХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ**

Васильева Н. Н.\*

*Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва*

\*e-mail: nn\_vasilyeva@mail.ru

Адаптация к комплексу факторов, связанных с систематическим обучением, сопровождается значительным напряжением во всех системах организма детей, в том числе и зрительной. Для обоснования технологий и методик обучения, разработки подходов к охране и укреплению здоровья детей и подростков важно располагать данными о закономерностях созревания физиологических систем, периодах интенсивного формирования функций, индивидуальном характере проявления сенситивных периодов.

С позиции системного подхода в работе проведен анализ возрастной динамики функциональных показателей бинокулярного зрения детей в период от 5 до 18 лет ( $n = 965$ ): остроты бинокулярного стереозрения, конвергентных и дивергентных фузионных резервов, скорости бинокулярной интеграции, силы бинокулярных механизмов и их вклада в оценку глубины пространства. Совокупность полученных данных свидетельствует о нелинейности и гетерохронности созревания бинокулярных зрительных механизмов. Выявлена большая индивидуальная вариабельность бинокулярных зрительных функций в период интенсивного морфофункционального созревания организма. Достижение дефинитивного уровня морфофункциональной зрелости отдельных звеньев бинокулярной зрительной системы происходит в различные периоды. По средним данным острота бинокулярного стереозрения на разных пространственных частотах в период от 7 до 14-15 лет увеличивается в 3-4 раза ( $p < 0.05$ ). Увеличение фузионных резервов отмечается до 13 лет. При этом доля детей с высокими конвергентными ( $\geq 20^\circ$ ) и высокими дивергентными ( $\geq |-10^\circ|$ ) фузионными резервами неуклонно растет в возрастном интервале от 5 до 16 лет. Важнейшими возрастными этапами совершенствования способности к успешному комбинированию информации, содержащейся в левом и правом сетчаточных изображениях, являются 9-10 лет и 14-15 лет. После 16 лет выявлена тенденция к снижению показателей бинокулярного зрения ( $0,05 < p < 0,1$ ), которая может быть связана с естественными возрастными процессами постепенного уменьшения пластичности зрительных механизмов после их полного созревания, а также влиянием различных неблагоприятных факторов.

Полученные результаты могут быть использованы для формирования системы комплексного мониторинга состояния зрения детей, определения нормативных данных по разным функциональным показателям, учета возрастных особенностей при выборе оптимальных зрительных режимов и создании стереопродукции для детской аудиотории.

## **ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ЭНЕРГОМЕТАБОЛИЗМА У МУЖЧИН – ПОСТОЯННЫХ ЖИТЕЛЕЙ Г. МАГАДАНА**

Вдовенко С. И.\*

*Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан*

\*e-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

В экстремальных условиях внешней среды у человека наиболее уязвимыми оказываются органы дыхания, которые в меньшей степени защищены от негативного воздействия, а высокий уровень теплопотерь, вызванный дискомфортом климатических условий, провоцирует возможное развитие респираторных патологий (Григорьева, Кирьянцев, 2014). При этом следует ожидать изменения уровня энергозатрат организма вследствие высоких теплопотерь на фоне низких температур атмосферного воздуха. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) регистрировались с помощью спироанализатора КМ-АР-01 «Диамант-С» (Россия). Все основные характеристики автоматически сравнивались с должными величинами, изначально заложенными в программном обеспечении аппарата и представляющими собой данные, полученные для популяции жителей Центрально-Европейской части России (Клемент, 1986). Уровень энергетического обмена изучали с помощью метаболога «Спиrolан-М» (Россия), при этом основные показатели метаболизма соотносили с нормативными величинами по Harris-Benedict. Всего оценивались более 30 показателей респираторной системы и газообмена. В обследованиях принимал участие 401 мужчина в возрасте от 15 до 74 лет, разделенных на четыре группы: подростки, юноши, мужчины трудоспособного и мужчины пожилого возраста. Анализ полученных данных позволил установить значимую возрастную динамику.

С увеличением возраста обследованных лиц количество показателей внешнего дыхания, значимо отклоняющихся от нормы, увеличивалось, достигая своего пика у мужчин категории 60+ лет. Динамика проходимости бронхиол крупного, среднего и мелкого калибра имела разнонаправленный характер у мужчин разных групп. Если у юношей проходимость в целом была выше нормы (а мелкие бронхи были на треть выше нормы), то у мужчин зрелого возраста показатели опускались ниже 100%. У пожилых мужчин мелкие бронхи сужались до 76% от должных значений. Уровень основного обмена веществ у всех групп был выше нормативных значений, достигая 116%. Показатели потребления кислорода на единицу массы тела, коэффициента использования кислорода были выше у юношей, что говорит о лучшей доставке кислорода от аэрогематического барьера к органам и тканям. Таким образом, обнаруженные перестройки свидетельствуют о в целом отрицательной возрастной динамике показателей. При этом наиболее оптимальные значения показателей внешнего дыхания и метаболизма отмечаются в группе юношей, что может говорить о наиболее эффективном газообмене и лучшей работе респираторной и газотранспортной систем среди всех обследованных лиц с точки зрения адаптации к Северу.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-20001.*

### **ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ И ЗРИТЕЛЬНОЙ ПАМЯТИ У ДОШКОЛЬНИКОВ**

Верба А. С.\*, Филиппова Т. А., Соколова Л. В.

*ФГБНУ Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва*

\*e-mail: Alst\_v@mail.ru

Динамично развивающееся общество создает новые социо-культурные условия жизни современных дошкольников с возрастающей зрительной нагрузкой при использовании цифровой среды. Актуальным является оценка уровня развития зрительного восприятия у старших дошкольников, как базового компонента формирования навыка чтения и письма.

В популяционных исследованиях, проведенных в Архангельской, Калининградской, Московской, Новосибирской, Пензенской областях и г. Москве, принимали участие дошкольники 5-7 лет (n=3732, 82 ДОО). Для оценки развития зрительно-пространственного восприятия и зрительно-моторных координаций были использованы задания на дифференциацию фигур в сложном рисунке, дорисовывание и копирование фигур с соблюдением размеров и взаимного расположения. Для оценки зрительной памяти использовали тест на запоминание 4-х изображений предметов и их последующее распознавание среди 9-ти изображений предметов.

Результаты исследования выявили прогрессивные возрастные изменения зрительно-пространственной деятельности: снижается процент детей, которые не смогли выполнить задания или допустили много ошибок – в 5-6 лет – 63,9%, в 6-7 лет – 22,7%; повышается процент детей с высоким уровнем развития зрительной памяти с 59,6% в 5-6 лет до 78,4% в 6-7 лет. Вместе с тем, 3,8% детей 6-7 лет не смогли запомнить более 1 изображения предмета, что может осложнить восприятие и усвоение материала при обучении. Тест на копирование выявил трудности соблюдения пропорций и взаимного расположения геометрических фигур в обеих возрастных группах – лишь 20,1% 5-6-летних и 40,9% 6-7-летних детей смогли перерисовать фигуры, соблюдая пропорции и расположение в пространстве. Тест на дифференциацию фигур показал, что только 15,7% 5-6-летних и 20,8% 6-7-летних детей могут выполнить задание в полном объеме. Эти результаты согласуются с данными, полученными ранее в Институте возрастной физиологии.

Представленные результаты свидетельствуют о положительной динамике развития зрительного восприятия и зрительной памяти. Вместе с тем обнаружено, что более 20% будущих первоклассников характеризуются несформированностью отдельных компонентов исследуемых функций. Следовательно, необходимо уделять особое внимание развитию зрительного восприятия и памяти, как важным компонентам когнитивного развития.

### **ВЕГЕТАТИВНОЕ И ГОРМОНАЛЬНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОГНИТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОННЫХ УСТРОЙСТВ И БУМАЖНОГО НОСИТЕЛЯ ИНФОРМАЦИИ**

Ермакова И. В.\*, Адамовская О. Н., Догадкина С. Б.

*Институт возрастной физиологии Российской академии образования, г. Москва*

\*e-mail: ermek61@mail.ru

Цель: изучение вегетативной нервной регуляции сердечного ритма, электродермальной активности и уровня кортизола в слюне при выполнении когнитивного теста на разных электронных устройствах (планшет, ноутбук) и бумажном носителе.

В исследовании принимали участие 46 обучающихся 13-14 лет. Когнитивный тест (таблицы Анфимова) выполнялся в течение 15 минут на электронных устройствах (ЭУ) и на бумаге. Регистрацию ЭКГ для анализа ВСР, кожно-гальваническую реакцию (КГР) проводили в исходном состоянии и при выполнении когнитивного теста трижды: с 1 по 5 минуты, с 6 по 10 минуты, и с 11 по 15 минуты. Сбор слюны для определения уровня кортизола проводили до и после когнитивного теста.

Наиболее выраженные изменения временных и частотных показателей variability ритма сердца отмечались с 11 по 15 минуту работы независимо от носителя информации. Сравнительный анализ динамики мощности волн разной частоты свидетельствует о перераспределении спектра при работе на ЭУ: значимое снижение высокочастотного компонента (HF, мс<sup>2</sup>,%) и увеличение мощности низкочастотного компонента (LF, мс<sup>2</sup>,%). При выполнении теста на бумаге этого не отмечается. Анализ показателей КГР показал, что при работе на ЭУ выявлено увеличение амплитуды (AM, мкА) и интегративного показателя КРГ-активности (СА, сНп/мин) на 15 минуте выполнения теста по сравнению с исходным состоянием. При работе на бумаге происходило статистически значимое увеличение только интегративного показателя КРГ-активности (СА, сНп/мин). Выполнение когнитивного задания как на ЭУ, так и на бумаге не вызывало статистического изменения концентрации кортизола. Общее количество просмотренных знаков при выполнении теста на ЭУ и бумаге статистически значимо не различались. Количество вычеркнутых и верно выбранных букв было в 1,5 раза больше на бумаге, чем на ЭУ. Концентрация внимания, коэффициент умственной продуктивности и умственная работоспособность в 1,7-2,0 раза выше при работе на бумаге, чем на ЭУ.

Таким образом, при выполнении когнитивного теста на ЭУ происходит снижение парасимпатической и увеличение симпатической активности сердечного ритма. Ряд показателей умственной работоспособности в 1,5-2,0 раза выше при работе на бумаге, чем на ЭУ.

### ФАКТОРЫ РАННЕГО ОНТОГЕНЕЗА В КОГНИТИВНОМ И РЕЧЕВОМ РАЗВИТИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Иванова О. А.\*

*Воронежский государственный университет, г. Воронеж*

\*e-mail: korablev\_sam@mail.ru

**Введение.** Современная общемировая медицинская практика позволяет выхаживать детей, родившихся на ранних сроках беременности. В зарубежных и отечественных научных публикациях данные об исследовании недоношенных детей остаются фрагментарными (Brösch-Fohraheim, Fuiko, Marschik, Resch и др.), т.к. касаются отдельных психофизиологических параметров и психических функций. Очевидно, что необходим целостный междисциплинарный подход к определению факторов раннего онтогенеза недоношенных детей, помимо самого факта рождения раньше срока. Это определило актуальность разработки проблемы психофизиологической модели развития недоношенных детей и выявления факторов раннего онтогенеза для их когнитивных и речевых способностей.

**Методы исследования.** С целью исследования уровня невербального интеллекта и когнитивной гибкости недоношенных детей 4-7 лет использовался «Цветные прогрессивные матрицы» (Дж. Равен), для определения уровня их тормозного контроля – компьютерный вариант авторской программы комплексной рефлексометрии «РеБОС» (Е. Г. Вергунов, программная адаптация И. С. Черниковой), объема рабочей памяти – «Программный комплекс для определения характеристик систем зрительно-пространственной памяти» (О. М. Разумникова), для определения характеристик матери – «Диагностики темперамента» (Я. Стреляу), «Опросник ЭМИн» (Д. В. Люсин). Также использовался метод анализа документов с целью выявления степени недоношенности, уровня образования матери и отца, их возраст на момент рождения ребенка.

**Результаты.** С помощью методов математической статистики установлена значимость различий в когнитивном и речевом развитии детей, родившихся с разной степенью недоношенности. Регрессионный анализ позволил выделить в качестве факторов раннего онтогенеза в когнитивном и речевом развитии недоношенных детей следующие: показатели стрессоустойчивости, уровень эмоционального интеллекта, уровень образования матери и возраст отца. Дети эмоционально отзывчивых и устойчивых матерей, а также зрелых, финансово состоятельных отцов в дошкольном и младшем школьном возрасте обладают более сформированными исполнительными функциями (развитыми когнитивной гибкостью, невербальным интеллектом, рабочей памятью, тормозным контролем). Выявлены значимые различия в когнитивном и речевом развитии детей с I, II, III, IV степенями недоношенности в возрасте 4-7 лет.

**Заключение.** Необходимо выявление и учет разнообразных факторов раннего онтогенеза с целью своевременного прогноза и коррекции когнитивного и речевого развития недоношенных детей.

### БИОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ 5-7 ЛЕТ

Комкова Ю. Н.<sup>1\*</sup>, Сугрובה Г. А.<sup>2</sup>, Безруких М. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Института возрастной физиологии Российской академии образования», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

\*e-mail: julie.komkova@gmail.com

Изучение специфики онтогенетических изменений функциональной организации головного мозга, определяющих процесс формирования ВПФ, у нормотипичных детей 5-7 лет, является актуальной задачей поскольку в условиях изменения характера деятельности ребёнка – в связи с подготовкой к началу систематического обучения, на фоне возрастающих интеллектуальных и эмоциональных нагрузок, необходимо понимать насколько функционирование

его различных структур и уровень их зрелости соответствует этим нагрузкам.

Исследование направлено на анализ биоэлектрической активности (БЭА) на основе структурного анализа паттернов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) (Лукашевич с соавт., 1997) в состоянии спокойного бодрствования у детей 5-7 лет. Обследовано 266 детей, которые были разделены на три возрастные группы: 1-5 лет ( $n=43$ ,  $4.98 \pm 0.33$ ), 2-6 лет ( $n=70$ ,  $6.03 \pm 0.35$ ) и 3-7 лет ( $n=153$ ,  $6.85 \pm 0.22$ ).

Выявлены возрастные преобразования параметров альфа-ритма в затылочных отведениях: представленность регулярного ритма с частотой 8-10 Гц нарастает от 5 к 7 годам; ритма сниженной частоты значительно уменьшается к 7, а полиритмичного – к 6 годам. Эти изменения обусловлены усложнениями структурно-функциональной организации коры больших полушарий на клеточном уровне и совершенствованием её взаимосвязей с подкорковыми структурами. Снижение случаев высокоамплитудной ЭА альфа-диапазона может свидетельствовать о созревании системы неспецифической активации ретикулярной формации ствола мозга к 7 годам. Возрастная динамика проявляется и в значимом снижении случаев представленности на ЭЭГ ЭА тета-диапазона, и в её зональном распределении, что отражает процесс прогрессивного формирования функциональных связей между отдельными областями коры, а также корой и подкорковыми структурами, в частности таламо-кортикальными. Встречаемость ЭА альфа- и бета-диапазона, топографически представленная в передних отделах коры, значительно не различалась с возрастом. Особенностью исследуемого возрастного периода является нарастание на ЭЭГ генерализованной активности, связанной с большим включением гипоталамических структур в формирование БЭА, по-видимому, обусловленным психоэмоциональным напряжением в связи интенсивной подготовкой к школе.

Результаты настоящего исследования могут стать ориентиром для формирования возрастных нормативов оценки функционального состояния головного мозга дошкольников.

### **ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОДРОСТКОВ 15-16 ЛЕТ ПРИ НАПРЯЖЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАГРУЗКАХ**

Криволапчук И. А.\*, Чернова М. Б.

*Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва*

\*e-mail: i.krivolapchuk@mail.ru

В настоящее время вопросы влияния психосоциальных стресс-факторов на функциональное состояние (ФС) организма обучающихся на различных этапах онтогенеза требуют детального изучения. Особый интерес в этом отношении представляют исследования ФС подростков в условиях интенсивной познавательной деятельности. Анализ имеющихся данных показал, что, несмотря на имеющиеся данные, существует дефицит исследований, посвященных поиску индивидуальных различий у подростков по параметрам фоновой активированности и психофизиологической реактивности при напряженных когнитивных нагрузках.

Цель исследования – выявить особенности ФС организма подростков 15-16 лет при когнитивных нагрузках разной степени напряженности.

В исследовании участвовали здоровые подростки мужского пола 15-16 лет ( $n = 146$ ). ФС изучалось в нескольких экспериментальных ситуациях: 1. Спокойное бодрствование; 2. Мобилизационная готовность; 3. Работа с комфортной скоростью; 4. Работа с максимальной скоростью. Во время тестирования подростки находились в положении сидя, они не были знакомы с предлагаемыми им экспериментальными ситуациями. Перед выполнением каждого задания вводилась инструкция для испытуемых. Регистрировали сверхмедленные биопотенциалы и определяли типы спонтанной динамики  $\omega$ -потенциала, измеряли артериальное давление крови и сердечный ритм. Определяли эффективность и психофизиологическую цену деятельности, уровень тревожности и мотивации. Установлено, что у большинства подростков 15-16 лет в условиях мобилизационной готовности и при выполнении когнитивной нагрузки с комфортной и, особенно, максимальной скоростью происходит статистически значимое ( $p < 0,05-0,001$ ) повышение уровня общей активации ЦНС, сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания активности симпатической системы, усиление влияния механизмов центральной регуляции на сердечный ритм и системную гемодинамику, возрастание уровня тревожности. Выявлено, что при более высоком уровне мотивации, как правило, отмечаются и более выраженные изменения  $\omega$ -потенциала, вегетативных показателей ФС и ситуативной тревожности.

Обнаружено, что изменениям ФС подростков при напряженной когнитивной нагрузке соответствуют устойчивые паттерны психофизиологических реакций. С учетом динамики ФС выделены два «вида» вегетативных реакций на когнитивную нагрузку – реагирование по симпатическому типу и реагирование по парасимпатическому типу.

### **ГЛИКИРОВАНИЕ КАК МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА**

Литвинов Р. А.<sup>1,2,\*</sup>, Ибрагимова У. М.<sup>1</sup>, Валуцкий Н. В.<sup>1</sup>, Жукова К. И.<sup>1</sup>, Сорокина С. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград

<sup>2</sup>ГБУ ВМНЦ, г. Волгоград

\*e-mail: litvinov.volggmu@mail.ru

Физиологическая роль внеклеточного матрикса (ВКМ) состоит в обеспечении межклеточных взаимодействий, миграции клеток, каркасной функции. В условиях протекания гликирования – реакции, характеризующейся как один



из механизмов естественного старения и компонент патогенеза поздних осложнений сахарного диабета (ПОСД)– функции ВКМ нарушаются. Это происходит в результате образования токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ), поперечного сшивания и нарушения оборота белков ВКМ, изменения микротопологии ВКМ.

Настроены *in vitro*, *in cellulo* и *in vivo* модели, воспроизводящие отдельные этапы и целостный механизм гликирования как фактора естественного старения. В эксперименте *in vivo* смоделированы заболевания, способные выступать как модель ускоренного старения ВКМ по механизму его гликирования (ПОСД). Отработаны модели интенсификации и подавления гликирования с применением его модуляторов (индукторов и ингибиторов – метилглиоксаля, алагебриума и др.). Изучены вклады модуляторов гликирования в его результирующую интенсивность.

Подтверждено, что реакцию гликирования удастся изолированно интенсифицировать в целостном организме через интоксикацию животных гликирующими агентами (без существенного вовлечения прочих составляющих патогенеза ПОСД). Показано соответствие гликирования в условиях ПОСД *in vivo* (стрептозотоциновая интоксикация) гликированию с применением повторной интоксикации животных метилглиоксалем. В ходе работы найдены новые соединения, модулирующие гликирование в условиях *in vivo*, отдельные представители которых способны подавлять гликирование как в условиях молекулярно-биологических моделей, так и в целостном организме. Указанные соединения, будучи антигликаторами, оказались способными защищать организм животных от развития энцефалопатии, нефропатии, ретинопатии, кардиомиопатии в условиях модели ПОСД, что подтверждает вклад гликирования в формирование указанных состояний. Это делает найденные соединения перспективными основами при разработке новых геропротекторных и антидиабетических средств. Ряд молекулярных структур и активностей соединений запатентованы (пат. РФ: 2765117 С2; 2775567 С2; 2755897 С1; 2700791 С1).

*Финансовая поддержка: частично при участии ООО «Лига долгожителей», договор от 23.08.2021 на тему «Поиск средств, разрывающих сшивки гликированных белков, антигликирующих и дегликирующих средств, блокаторов RAGE в качестве потенциальных средств уменьшения ригидности внеклеточного матрикса и связанных патологических эффектов».*

## РЕАКТИВНОСТЬ ЭЭГ ПРИ ПРОСЛУШИВАНИИ СЛОВ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Начарова М. А. \*, Павленко В. Б.

*Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь*

\*e-mail: alikina93@gmail.com

Распознавание отдельных слов – важный процесс, который лежит в основе формирования словарного запаса и адекватного речевого развития в целом. В то время как реактивность ЭЭГ во время восприятия речи у взрослых относительно хорошо изучена, исследования с участием детей немногочисленны. Кроме этого, в большинстве работ изучается процесс чтения слов и предложений у детей школьного возраста, который невозможно изучить у детей более раннего возраста. В настоящем исследовании проведен анализ связанных с событиями спектральных пертурбаций (СССП) ЭЭГ во время пассивного слухового восприятия слов у типично развивающихся детей дошкольного и младшего школьного возрастов, результаты которого могут учитываться при изучении механизмов понимания речи детьми с языковыми расстройствами.

Регистрировали 19-канальную ЭЭГ у 83 детей (две группы: 50 детей 4-7 лет и 33 ребенка 7-10 лет), все правши. В качестве стимулов подобраны 30 часто употребляемых конкретных слов-существительных, средней продолжительностью  $296 \pm 84$  мс, межстимульный интервал – 4500-5500 мс. Показатели СССП рассчитывали как логарифм отношения мощностей постстимульной (3000 мс) и предстимульной (1000 мс) ЭЭГ. В качестве  $\theta$ -,  $\alpha$ - и  $\beta$ -активности у детей дошкольного возраста рассматривали активность в частотных диапазонах 3-7, 7-12, 13-25 Гц, у школьников – 3-8, 8-13, 13-30 Гц. Статистическую обработку данных проводили с использованием MATLAB и EEGLAB. Использовали многофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями, апостериорные t-тесты. При оценке межгрупповых различий использовали пермутационную статистику.

При прослушивании слов у детей 4-10 лет наблюдается синхронизация  $\theta$ -активности через 300-700 мс от начала стимула и десинхронизация в  $\alpha$ -диапазоне ЭЭГ с латентным периодом около 200 мс, наиболее выраженная в лобных, центральных и височных отведениях. Выявлены межгрупповые различия – дети дошкольного возраста при обработке слов в большей степени задействуют механизмы, отражающиеся в обширной десинхронизации  $\alpha$ - и синхронизации  $\theta$ -активности в лобных зонах левого полушария, тогда как дети школьного возраста демонстрируют двустороннюю  $\theta$ -синхронизацию в лобных и теменных зонах и обширную синхронизацию  $\beta$ -активности, что может отражать различные стратегии обработки слов у детей дошкольного и младшего школьного возрастов.

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Немолочная Н. В.\* , Варич Л. А., Васина Е. В., Скалозубова Л. Е.

*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

\*e-mail: nina-nem@mail.ru

Адаптационный потенциал формируется благодаря комплексу изменений физиологических систем организма, обусловленных влиянием эндогенных (возраст, пол, индивидуально-типологические особенности) и экзогенных (образовательная среда) факторов. Подростковый возраст, являясь критическим периодом индивидуального развития, представляет в этом контексте особый интерес, так как от того, какой потенциал будет заложен в данном возрасте будет зависеть формирование адаптационных возможностей организма на более поздних этапах онтогенеза.

Цель исследования заключалась в выявлении особенностей формирования адаптационного потенциала в подростковом возрасте. В исследовании приняли участие 546 подростков в возрасте 11-16 лет.

Исследование включало оценку нейродинамических, когнитивных и вегетативных особенностей организма младших и старших подростков. Для выявления взаимосвязи между параметрами вариабельности сердечного ритма и психофизиологическими показателями был проведен корреляционный анализ.

Установлено, что для младших подростков преобладание симпатических влияний в процессе адаптации к учебной деятельности является предпочтительным, так как обеспечивает возможность оперативного доступа к функциональным резервам организма и перераспределения имеющихся ресурсов с учетом требований деятельности. Проведенный корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязь отдельных нейродинамических характеристик с показателями сердечного ритма у старших подростков. У мальчиков-подростков с ваготонией наблюдается увеличение работоспособности головного мозга и объема внимания, что свидетельствует о высокой продуктивности нервной системы. Девочки-подростки с эйтоническим типом регуляции характеризовались высокими значениями нейродинамических и психодинамических показателей, что может отражать усиление энергетического обеспечения психомоторной деятельности у обучающихся данной группы.

В ходе лонгитюдного исследования установлено, что специфика умственной деятельности в процессе обучения по разным профильным программам оказывает влияние на формирование психофизиологического статуса старших подростков. Формирование адаптивных реакций, направленных на достижение полезного приспособительного результата – успешности учебной деятельности, заключается в специфической интеграции психофизиологических показателей и неспецифической активации механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма у подростков и зависит от интенсивности и сложности учебной деятельности в разных профилях обучения.

## ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АТЛАСЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Прощина А. Е.<sup>1\*</sup>, Харламова А. С.<sup>1</sup>, Кривова Ю. С.<sup>1</sup>, Отлыга Д. А.<sup>1</sup>, Гулимова В. И.<sup>1</sup>,  
Сонин Г. А.<sup>1</sup>, Грушецкая Е. О.<sup>1</sup>, Дремин Е. М.<sup>2</sup>, Годовалова О. С.<sup>1</sup>, Савельев С. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Научно-исследовательский институт морфологии человека им. ак. А. П. Авцына  
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского», г. Москва*

<sup>2</sup> *Веб-студия Евгения Дремينا, г. Новосибирск*

\*e-mail: brainmicroscopy@yandex.ru

В последнее время вырос интерес к созданию мультимодальных атласов различных органов человека и животных, что связано с появлением новых методов, а также с современными возможностями визуализации в биологии и медицине. Например, в ходе гистологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований создается огромный массив изображений, который обычно недоступен для повторного изучения. Технологии оцифровки и хранения изображений дают такую возможность заинтересованным специалистам. Кроме того, такие атласы могут служить в качестве референсной базы для дальнейших исследований. Другой актуальной проблемой является сравнение данных, полученных в ходе неинвазивных исследований, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, с микроскопической картиной. Особенно остро этот вопрос стоит в областях биологии развития человека и перинатологии.

Целью работы является создание цифровых атласов развития головного мозга и поджелудочной железы человека. Атласы создаются на основе коллекции пренатального развития человека, содержащей обширный архив препаратов, которую в институте морфологии человека начали собирать более 40 лет назад.

Создание ресурсов такого масштаба является длительной работой. Однако уже сейчас на веб-сайте <https://brainmicroscopy.com/collection/homo/> представлена часть коллекции по развитию мозга и поджелудочной железы. Раздел коллекции, содержащий микрофотографии гистологических препаратов и схемы по развитию головного мозга человека, был поддержан в 2021-2022 гг. Федерацией нейросообществ Европы (FENS). К сожалению, мощностей данного сайта не хватает для полноценного отображения ИГХ препаратов срезов целого развивающегося головного мозга человека. Поэтому в рамках проекта, поддержанного РФФИ, создается новый ресурс, посвященный

исключительно развитию мозга. В настоящее время на сайте проекта <https://brainmorphology.science/ru/> представлена общая информация, описание основных методов, которые применяются при создании атласа, краткое описание и микрофотографии серийных гистологических и ИГХ срезов головного мозга эмбрионов и плодов на сроке развития от 10 до 16 недель гестационного развития.

*Финансовая поддержка: Исследование частично поддержано грантом Российского научного фонда № 22-15-00172.*

### **ЭНЕРГОВЕГЕТАТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ 4-7 ЛЕТ НА СТАНДАРТНУЮ ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ**

Сонькин В. Д. \*, Васильева Р. М., Орлова Н. И., Кузнецова О. В.

*ФГБНУ «Институт возрастной физиологии РАО» Министерства просвещения России, г. Москва*

\*e-mail: sonkin@mail.ru

Изучение реакций детского организма на физическую нагрузку (ФН) необходимо для **адекватного** нормирования физической активности, направленной на укрепление здоровья, профилактику последствий гиподинамии и развитие двигательного аппарата детей.

Исследовали реакции пульса на стандартную ФН (10 приседаний в максимальном темпе) у 250 детей – мальчиков и девочек в возрасте 4-7 лет, посещающих детский сад и отнесенных к 1-2 группам здоровья. Пульс в покое, во время и после ФН регистрировали с помощью пульсометров «Polar H10» на смартфон. После окончания эксперимента записи переносили на компьютер и анализировали динамику восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС) каждого испытуемого, используя MS Excel. Вычисляли пульсовый долг за 5 мин. восстановления и интенсивность накопления пульсового долга (ИНПД). Для характеристики физического развития детей определяли ряд антропометрических показателей.

Значимых половых различий в реакциях организма на ФН у детей 4-7 лет не обнаружено. С возрастом время, затрачиваемое детьми на выполнение 10 приседаний, сокращалось, то есть интенсивность их работы возрастала. В связи с этим, показатели ИНПД, характеризующие интенсивность энерготрат организма, увеличивались. Индивидуальный анализ пульсовых кривых позволил выявить три характерных варианта динамики восстановления ЧСС. При одном из вариантов у части детей в восстановительном периоде наблюдали отрицательную фазу пульса. Показано, что характер динамики восстановления определяет итоговую величину ИНПД, но при этом он не связан ни с полом, ни с возрастом, ни с антропометрическими характеристиками ребенка.

Проведенное исследование выявило, что с возрастом у детей дошкольного возраста происходят качественные и количественные изменения рабочих возможностей: повышается способность работать «в долг», то есть за счет анаэробных источников. В результате этих изменений дети старшего дошкольного возраста уже могут справляться со значительно более высокой мощностью циклической нагрузки, и при этом демонстрируют более высокую интенсивность физиологических затрат (ИНПД), соответствующих выполненной работе.

Обнаруженные в наших исследованиях варианты динамики восстановления ЧСС после выполнения стандартной ФН свидетельствуют о возможности раннего обнаружения энергoveгетативных особенностей детей, что можно использовать для оптимизации и персонализации нагрузок, применяемых в физическом воспитании дошкольников.

### **РОЛЬ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ К РАЗНЫМ ВИДАМ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У СТУДЕНТОВ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО КОЛЛЕДЖА**

Сынкoвa Н. А. \*

*ГПОУ «Киселёвский педагогический колледж», г. Киселёвск*

\*e-mail: s74768@rambler.ru

Изучение особенностей психофизиологического развития и формирования приспособительных реакций подростков к информационным и физическим нагрузкам представляют одну из важных проблем в физиологии и психофизиологии.

Изучались психофизиологические показатели у 484 студентов 15-17 -летнего возраста, обучающихся на специальности Физическая культура (ФК) и Преподавание в начальных классах (НК) педагогического колледжа с разным уровнем двигательной и умственной учебных нагрузок.

Проводилось исследование свойств темперамента (тест Айзенка), мотивационной сферы (анкетирование); оценивались память, внимание, умственная и физическая работоспособность, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы (АП по Р. М. Баевскому), тип вегетативной регуляции (индекс Кердо).

На начальном этапе обучения студенты НК отличаются высокими показателями памяти и объёма внимания, высоким уровнем нейротизма и выраженными экстравертированными свойствами темперамента, преобладанием стайерской направленности в функциональной конституции и стойкими мотивациями на учебную деятельность. Студенты ФК характеризуются высоким уровнем концентрации внимания, спринтерской направленностью в функ-

циональной конституции, что обусловлено занятиями игровыми видами спорта, у половины сформированы мотивации на будущую профессию, связанную со спортом.

Обучение на ШК с преобладанием умственных нагрузок способствовало развитию у студентов концентрации и объёма внимания, снижению уровня кратковременной образной памяти и увеличению объёма внимания, ухудшению гармоничности физического развития. Обучение на ФК с преобладанием физических нагрузок способствовало развитию у студентов спринтерских свойств функционального реагирования и гармоничности физического развития, усилению ваготонических влияний в вегетативной регуляции, улучшению кратковременной памяти и концентрации внимания, улучшению долговременной памяти и снижению концентрации внимания.

Представленные материалы свидетельствуют, что на особенности психофизиологического и морфофункционального развития студентов разных специальностей педагогического колледжа влияет преобладающий вид учебной деятельности.

### **ХАРАКТЕРНЫЕ ПАТТЕРНЫ СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ ЭЭГ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ИНТЕРНЕТ-ЗАВИСИМОСТЬЮ**

Толстогузов С. Н.\*, Елифанов А. В., Лепунова О. Н.

*Тюменский государственный университет, г. Тюмень*

\*e-mail: s.n.tolstoguzov@utmn.ru

Распространение аддиктивных расстройств различной этиологии, в том числе нехимической природы, приобрело в последнее время массовый характер. Установлено, что интернет-зависимость может сопровождаться когнитивными нарушениями, снижением скорости и качества переработки информации в центральной нервной системе, дисфункциями эмоционального состояния, стрессами, депрессиями и прочими негативными психическими проявлениями. При этом исследований психофизиологических механизмов интернет-аддикции не так много.

Целью настоящего исследования являлся поиск характерных паттернов спектральной мощности ЭЭГ у молодых людей с нехимической зависимостью.

В исследовании принял участие 71 человек – студенты 1-3 курсов очной формы обучения вузов Тюменской области. Средний возраст испытуемых составил  $19,26 \pm 1,76$  лет.

Исследование проводилось в начале учебного года (сентябрь-октябрь). Состояние интернет-зависимости определяли методом Чена (шкала CIAS). ЭЭГ регистрировали стационарно на аппаратно-программном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВПП» (Россия, г. Иваново). Для фиксации электродов использовали международную систему «10-20» в 16 активных отведениях обеих полушарий, монополярно с референтными ушными электродами. ЭЭГ записывали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в положении сидя – в комнате, защищенной от световых и звуковых раздражителей. Спектр регистрируемых частот биоритмов мозга составил от 0,5 до 35 Гц.

По показателю полной мощности спектра в основных частотных диапазонах (0,5-35 Гц) достоверно более высокие значения были зафиксированы в группе интернет-зависимых испытуемых в сравнении с контролем в левом переднелобном  $F_p$ , правом теменном  $P_4$ , правом и левом затылочных  $O_1$ ,  $O_2$ , левом височном  $T_3$  и левом задневисочном  $T_5$  отведениях. В целом по всей поверхности скальпа полная мощность в группе аддиктов была выше или равна значениям контрольной группы.

В альфа-диапазоне в группе интернет-зависимых полная мощность спектра также была выше значений контрольной группы – аддикты достоверно превышали контроль в центральных  $C_3$ ,  $C_4$ , теменных  $P_3$ ,  $P_4$ , затылочных  $O_1$ ,  $O_2$  и правом задневисочном  $T_6$  отведениях.

Достоверных межполушарных отличий полной мощности всего спектра и полной мощности в альфа-диапазоне в исследуемых группах отмечено не было.

Полученные нами данные не согласуются с рядом других исследований, фиксирующих как правило снижение показателей суммарной мощности спектра ЭЭГ у интернет-зависимых, что требует дополнительного изучения данного вопроса.

### **ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ТРЕВОЖНЫХ ДОШКОЛЬНИКОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ АРТ-ТЕРАПИИ**

Чернова М. Б.\*

*Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва*

\*e-mail: mashacernova@mail.ru

Повышенный уровень тревожности является фактором, отрицательно воздействующим на психоэмоциональное развитие и функциональное состояние (ФС) ребенка. В этой связи возникает необходимость поиска эффективных средств профилактики и коррекции неблагоприятного влияния тревожности на организм детей. Особенно остро эта проблема стоит в период дошкольного детства. По имеющимся данным в дошкольном возрасте одним из таких средств может явиться арт-терапия. Вместе с тем возможности арт-терапевтической работы в плане комплексной оптимизации ФС тревожных дошкольников остаются практически не изученными.

Цель исследования – выявить эффективность влияния арт-терапии на ФС тревожных детей 6-7 лет.

В исследовании участвовали здоровые дошкольники 6-7 лет (n=123). В качестве физиологических индикаторов ФС использовались параметры variability сердечного ритма и показатели центральной гемодинамики. Рассчитывались интегральные показатели вегетативного баланса. Для оценки эмоционального состояния и индивидуально-психологических особенностей применялись: методика «Выбери нужное лицо»; «Анкета по выявлению тревожного ребенка»; восьмицветовой тест Люшера.

На начальном этапе исследования были сформированы 2 рандомизированные группы детей, характеризующихся высоким уровнем тревожности. В экспериментальной группе (ЭГ, n=11) 3 раза в неделю применялась арт-терапия по методу, разработанному Аннэ Дэннэр. Продолжительность занятия составляла 45-50 минут. В контрольной группе (КГ, n=13) коррекционные мероприятия не проводились.

После 4-х недель психопрофилактической работы у детей ЭГ выявлены значимые ( $p < 0,05-0,01$ ) сдвиги ряда показателей, отражающие снижение психической напряженности. Отмечена позитивная динамика в графическом создании образов, расширение цветовой палитры и использования художественных материалов. Сопоставление сдвигов ФС позволило установить, что у дошкольников ЭГ после завершения курса арт-терапии, по сравнению с детьми КГ, наблюдалось более выраженное смещение вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса парасимпатического отдела ВНС. Последнее свидетельствует о становлении оптимальных взаимоотношений систем вегетативной регуляции физиологических функций. В ЭГ отмечалось также более существенное снижение тревожности. В то же время сохраняемая в КГ относительно высокая активность симпатического отдела ВНС отражает повышенный уровень неспецифической активации ЦНС, что указывает на значительную психическую напряженность.

### **ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ЗПР СТАРШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Яковлева М. А.\*

*ННГУ им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\*e-mail: yakovlev.69@mail.ru

Детский период онтогенеза является наиболее пластичным, оказание своевременной помощи позволяет быстро преодолевать негрубые отклонения. В то же время количество детей с нарушениями в популяции постоянно растет и на сегодняшний день их число достигает до 8%. Исследования с целью выявления особенностей развития детей с ЗПР (задержкой психического развития) и определения наиболее эффективных индивидуально ориентированных форм коррекционной помощи позволяют успешно преодолевать отставания.

Нами было проведено комплексное исследование детей с ЗПР старшего дошкольного возраста, воспитанников компенсирующих групп детских садов Нижнего Новгорода, группа контроля – дети с нормотипичным развитием. Оценка физического развития включала в себя измерение основных морфометрических параметров, проведение спирометрии и динамометрии, исследование моторной сферы. Сенсомоторные реакции анализировали с помощью Биожезла и программы PsychoPy. Был использован нейропсихологический комплекс по методике Н. И. Озерецкого. Вся работа проведена на условиях добровольного письменного согласия родителей или лиц их замещающих.

Статистическая обработка материалов проведена с помощью программы BioStat, кластерный анализ с использованием программы STATISTICA.

В группах детей с ЗПР и нормотипией морфометрические показатели, объемы груди, плеча, бедра практически не отличаются. Обнаружены статистические различия в показателях скорости моторных реакций, координационных характеристик и динамометрии, проявляемые в виде преобладания левосторонности у детей с ЗПР, что особенно характерно для возраста 5 лет. Формирование программы моторных действий у детей с нормотипичным развитием ускорено по сравнению с группой ЗПР.

Результаты комплексного исследования свидетельствуют о нарушении латерализации отделов мозга, дефицитности межполушарного взаимодействия, что приводит к низкой скорости формирования двигательного стереотипа, трудности переключения с одного вида движения на другой, сложности в пространственной организации движений, созревании систем и механизмов, обеспечивающих разносенсорную и полимодальную интеграцию, нарушено.

Обнаружены поведенческие адаптации у детей с ЗПР, позволяющие им справиться с рядом заданий: происходит компенсация отсутствия концентрации внимания на поставленной задаче за счет уменьшения времени ответа, т.е. время выполнения снижается, но количество ошибок возрастает.

Обнаруженные нами особенности физического и нейрофизиологического развития детей с ЗПР легли в основу рекомендаций по организации коррекционной помощи.

## Симпозиум Синтетические нейротехнологии

ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА  
ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Басс Д. Ю.<sup>1,2\*</sup>, Потехина Е. П.<sup>1,2</sup>, Иваненко А. В.<sup>1,2</sup>, Мощенко А. А.<sup>3</sup>, Корженевский Д. А.<sup>3</sup>, Нестеренко А. М.<sup>3</sup>, Карнаева А. Е.<sup>4</sup>, Закирова Н. Ф.<sup>5</sup>, Иванов А. В.<sup>5</sup>, Шимолина Л. Е.<sup>6</sup>, Ширманова М. В.<sup>6</sup>, Лянг О. В.<sup>3</sup>, Пацап О. И.<sup>3</sup>, Богески И.<sup>7</sup>, Белоусов В. В.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий, г. Москва

<sup>4</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, г. Москва

<sup>5</sup>Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, г. Москва

<sup>6</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород

<sup>7</sup>Molecular Physiology Division, Institute of Cardiovascular Physiology, University Medical Center, Georg-August University, Göttingen, Germany

\*e-mail: bass.dina2014@yandex.ru

Для злокачественных опухолей характерен сдвиг метаболизма от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу (эффект Варбурга). Пируват—один из ключевых участников этого переключения: его транспорт в митохондрии и включение в цикл Кребса подавляются, и активируются гликолиз и восстановление пирувата с последующим экспортом лактата во внеклеточное пространство. Такой тип метаболизма позволяет опухолевым клеткам быстро получать энергию и интермедиаты для биосинтетических процессов и формировать оптимальное микроокружение (Vaupel, Multhoff, 2023). Стимуляция окислительного метаболизма, напротив, способна замедлять рост опухолей. Чтобы оценить влияние митохондриального метаболизма на раковые клетки, мы разработали генетически кодируемый инструмент для генерации пирувата в матриксе митохондрий на основе дегидрогеназы D-аминокислот из *Pseudomonas aeruginosa*—Grubraw (Warburg в обратном прочтении). Этот фермент окисляет D-аланин до пирувата и аммиака. Поскольку D-аланин практически отсутствует в клетках млекопитающих, активность Grubraw контролируется добавлением субстрата извне. Активность Grubraw в опухолевых клетках увеличивала мембранный потенциал митохондрий, скорость потребления кислорода и внутриклеточные количества интермедиатов цикла Кребса по сравнению с исходным значением и с контролем (мутант Grubraw-mut, не обладающий ферментативной активностью), а также уменьшала скорость деления раковых клеток в культуре. С другой стороны, активность Grubraw увеличивала внеклеточную концентрацию пирувата в панели опухолевых клеточных линий, но не в линии кардиомиоцитов с окислительным типом метаболизма. С использованием <sup>13</sup>C-меченых субстратов было показано, что накапливаемый внеклеточный пируват образуется из D-аланина. Чтобы оценить влияние активности Grubraw на развитие опухолей, использовали модель подкожных ксенотрансплантатов меланомы человека Lu451 со стабильной экспрессией Grubraw в иммунодефицитных мышцах линии Nude. Животные получали D-аланин с водой. Активность Grubraw замедляла рост опухолей, при этом потребление D-аланина не повлияло на рост опухолей в контрольной группе мышей с экспрессией Grubraw-mut. Полученные данные указывают на то, что активность Grubraw ускоряет митохондриальный метаболизм. При этом опухолевые клетки используют компенсирующий механизм, позволяющий им выводить излишки пирувата из матрикса во внеклеточное пространство. Тем не менее, полученного изменения метаболизма достаточно, чтобы замедлить рост опухолевых клеток.

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ БИОХИМИЧЕСКИХ  
ПРОЦЕССОВ В МОДЕЛЯХ *IN VIVO*

Билан Д. С.<sup>1,2\*</sup>, Котова Д. А.<sup>1</sup>, Иванова А. Д.<sup>1</sup>, Костюк А. И.<sup>1,2</sup>, Раевский Р. И.<sup>1</sup>, Кельмансон И. В.<sup>1</sup>, Панова А. С.<sup>1</sup>, Сергеева А. Д.<sup>1,3</sup>, Храмова Ю. В.<sup>3,1</sup>, Катруха В. А.<sup>1,3</sup>, Трифонова А. П.<sup>1</sup>, Судоплатов М. А.<sup>1</sup>, Рапота Д. Д.<sup>1</sup>, Чебаненко В. В.<sup>3,1</sup>, Почечуев М. С.<sup>3</sup>, Чеботарев А. С.<sup>3,4</sup>, Ланин А. А.<sup>3,4</sup>, Федотов И. В.<sup>3,4</sup>, Федотов А. Б.<sup>3,4</sup>, Белоусов В. В.<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup>Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>4</sup>Российский Квантовый Центр, г. Москва

<sup>5</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Федеральное медико-биологическое Агентство, г. Москва

\*e-mail: d.s.bilan@gmail.com

Генетически кодируемые флуоресцентные биосенсоры завоевали широкую популярность в медико-биологических исследованиях. Такой биосенсор представляет собой химерную белковую молекулу, состоящую, как правило,

из сенсорного домена и флуоресцентного. Ген такого белка можно экспрессировать в интересующей исследователя системе. Сенсорная часть взаимодействует с целевым аналитом, претерпевает конформационные перестройки, которые передаются на флуоресцентную часть структуры, представленную одним или двумя флуоресцентными белками. Даже незначительное изменение хромофорного окружения во флуоресцентном белке может отразиться на его спектральных свойствах. В итоге динамика флуоресцентного сигнала биосенсора отражает динамику биохимического параметра, определяемого сенсорным доменом.

В качестве функциональных доменов при разработке биосенсоров мы зачастую используем бактериальные факторы транскрипции, которые меняют способность связывать ДНК в зависимости от взаимодействия с аналитом, в роли которого может выступать метаболит, сигнальная молекула, ион. Мы визуализируем эту реакцию путем интегрирования флуоресцентных белков в структуры таких природных сенсорных доменов. На основе этого принципа мы недавно разработали биосенсоры *Nurocrates* для регистрации гипогалогенных кислот и их производных, *PersIc* для мониторинга полисульфидов, *Loc1* для оценки динамики длинноцепочечных ацил-КоА.

Помимо разработок новых типов инструментов наша команда с помощью данного подхода занимается исследованием биохимических процессов в живых системах *in vivo*. В частности, мы впервые показали в режиме реального времени динамику  $H_2O_2$  в тканях мозга крысы при развитии ишемического инсульта. Мы показали, что в центральной зоне инсульта астроциты отличаются большей генерацией  $H_2O_2$  по сравнению с нейронами. Известно, что гипергликемический статус значительно усугубляет последствия инсульта, в том числе приводит к большому очагу повреждения. В одной из наших работ мы показали, что этот механизм осуществляется не через усиление генерации  $H_2O_2$ .

Другим используемым модельным организмом в нашей лаборатории является рыба *Danio rerio*, которая представляет собой идеальный объект для флуоресцентной микроскопии. Применяя биосенсоры на *D. rerio*, мы исследуем динамику интересующих процессов в масштабах всего организма при воспалительных реакциях и воздействии гипоксии. Платформа исследования с применением генетически кодируемых биосенсоров может быть применена для реализации широкого спектра задач в моделях *in vivo*.

Финансовая поддержка: гранты Российского научного фонда № 22-15-00299; № 23-75-30023.

### ХЕМОГЕНЕТИЧЕСКИ ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В НЕЙРОНАХ ПОДАВЛЯЕТ СИНАПТИЧЕСКУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ И РИТМОГЕНЕЗ В ГИППОКАМПе

Джаппи Д.<sup>1</sup>, Калиниченко А. Л.<sup>2,3</sup>, Мальков А. Е.<sup>6</sup>, Солюсь Г. М.<sup>2</sup>, Мальцев Д. И.<sup>1,2</sup>, Мухаметшина Л. Ф.<sup>2,3</sup>, Богданова Ю. А.<sup>4</sup>, Соколов Р. А.<sup>4</sup>, Мощенко А. А.<sup>1</sup>, Подгорный О. В.<sup>1,2,5</sup>, Розов А. В.<sup>1\*</sup>, Белоусов В. В.<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий, г. Москва

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. ак. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Москва

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>5</sup>Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>6</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино

\*e-mail: rozov1511@gmail.com

Среди других клеток организма нейроны являются наиболее чувствительными клетками к окислительному стрессу. Главными причинами этого являются интенсивный энергетический метаболизм и особенности строения мембран нервных клеток. Старение мозга и нейродегенеративные заболевания такие, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, всегда сопровождаются окислительным стрессом нейронов. Поэтому его часто рассматривают как причину таких патологических состояний. Однако до сих пор нет прямых доказательств этого. Связано это с отсутствием методологий для моделирования изолированного окислительного стресса. В своей работе мы применяем оксидазу D-аминокислот (DAAO) из дрожжей для того, чтобы создать изолированный окислительный стресс в нейронах путем хемогенетической продукции пероксида водорода. Проэкспрессировав в культивируемых нейронах из эмбрионального мозга мышей DAAO или его инактивированный мутант DAAO(R285A) (контроль) вместе с генетически кодируемым сенсором на пероксид водорода *NuPer7*, мы показали, что добавление к нейронам с DAAO D-норвалина вызывает продукцию в них пероксида водорода. Тогда как на контрольные клетки добавление субстрата не влияет. Для того, чтобы изучить физиологические эффекты хемогенетически продуцируемого пероксида водорода, вирусные вектора с DAAO или его инактивированным мутантом доставлялись в пирамидные нейроны поля CA1 гиппокампа взрослых мышей. В электрофизиологических экспериментах на переживающих срезах гиппокампа мы обнаружили, что хемогенетически индуцированный окислительный стресс в пирамидных нейронах поля CA1 подавляет долговременную потенциацию в возбуждающих входах, и долговременную депрессию в тормозных перисоматических синапсах. Это результат показывает, что в условиях окислительного стресса быстро «стирается» память нейронов. Более того хемогенетически индуцированный синтез  $H_2O_2$  подавлял острovolновые осцилляции как в *in-vitro* экспериментах на переживающих срезах, так и в *in vivo* опытах на свободно двигающихся, бодрствующих мышках. Наши наблюдения, вероятно, объясняют процессы, происходящие при возрастной

деменции, когда еще не начали разрушаться нервные связи и дегенерировать нервные клетки. Полученные нами результаты имеют важное значение для проверки гипотезы о роли окислительного стресса в патогенезе нейродегенеративных заболеваний и для создания более релевантных моделей таких заболеваний для изучения механизмов патогенеза на досимптомных стадиях.

*Проект поддержан грантами Российского научного фонда № 20-15-00280 (О.В.П.) и № 22-15-00293 (А.В.Р).*

### **АКТИВАЦИЯ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ $Ca_v2.2$ ПРИ ПОМОЩИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ В КУЛЬТУРЕ МОТОНЕЙРОНОВ**

Жиляков Н. В.<sup>1\*</sup>, Рамазанова И. Ф.<sup>1</sup>, Сибгатуллина Г. В.<sup>1</sup>, Мустафина А. Р.<sup>2</sup>, Самигуллин Д. В.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань

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

<sup>3</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А. Н. Туполева, г. Казань

\*e-mail: kiosak71@gmail.com

В современной нейрофизиологии, безусловно, применение магнитных наночастиц (МНЧ) имеет большие перспективы как для фундаментальных, так и для клинических исследований. МНЧ способны обеспечить неинвазивную модуляцию нейронной активности (Fedorenko et. al., 2019), служить селективными маркерами, а также дистанционно влиять на процессы роста аксонов. Таким образом, широкий спектр применения МНЧ позволяет получать ценную информацию о сложных механизмах, лежащих в основе функций мозга и неврологических расстройств. В рамках настоящего исследования осуществлялась проверка гипотезы о возможном влиянии МНЧ, в условиях приложения магнитного поля, на потенциал-чувствительные каналы  $Ca_v2.2$  (N-типа) мотонейронов, которые в свою очередь являются механо-чувствительными каналами (Nuki, Salter, 2007).

Исследования проводили на первичной культуре мотонейронов, полученной из новорожденных крысят линии Wistar. Мотонейроны в течение 24 ч инкубировались с МНЧ SPION с флуоресцентным комплексом  $[Ru(dipy)_3]^{2+}$ . После чего культура клеток подвергалась загрузке кальций-чувствительным красителем Fluo3AM в течение 30 мин. Магнитное поле (МП) создавалось магнитной иглой, которая устанавливалась в необходимое местоположение при помощи микроманипулятора. Изменения амплитуды флуоресцентного сигнала ( $\Delta F/F_0$ ) регистрировались цифровой камерой как в отсутствие, так и при возникновении МП. В качестве блокатора  $Ca_v2.2$  каналов применялся  $\omega$ -conotoxin GVIA в концентрации 2 мкМ.

По результатам исследования было показано, что при возникновении МП происходит увеличение величины  $\Delta F/F_0$  на  $15.99 \pm 3.07\%$  ( $n=33$ ,  $p<0.05$ ) по отношению к базовому свечению. В условиях заблокированных  $Ca_v2.2$  каналов, данный показатель при возникновении МП составил  $3.33 \pm 0.38\%$  ( $n=134$ ,  $p<0.05$ ) по отношению к базовому уровню свечения красителя. В обоих случаях после выключения МП, наблюдался спад флуоресцентного сигнала до уровня, зарегистрированного до возникновения МП. Также была установлена корреляция между величиной  $\Delta F/F_0$  и расстоянием от источника МП ( $-0.21$ ,  $p<0.05$ ) и наполнением мотонейронов МНЧ ( $-0.25$ ,  $p<0.05$ ).

Таким образом, можно заключить, что при помощи МНЧ, загруженных в первичную культуру мотонейронов можно запускать вход кальция в клетки, преимущественно за счет активации  $Ca_v2.2$  каналов, путем приложения МП. Предположительно, в изменение внутриклеточного уровня кальция при наложении МП могут вносить вклад каналы TRP суперсемейства.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00731.*

### **НЕЛИНЕЙНО-ОПТИЧЕСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СЕНСОРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЖИВЫХ ЖИВОТНЫХ**

Ланин А. А.<sup>1,2,\*</sup>, Чеботарев А. С.<sup>1,2</sup>, Шохина А. Г.<sup>3,4</sup>, Билан Д. С.<sup>3</sup>, Белоусов В. В.<sup>3,4</sup> Федотов А. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Физический факультет, МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Российский Квантовый Центр, Сколково, г. Москва

<sup>3</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской Академии Наук, г. Москва

<sup>4</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Федеральное медико-биологическое агентство, г. Москва

\*e-mail: lanin@physics.msu.ru

Окислительный стресс отражает дисбаланс между проявлениями активных форм кислорода (АФК) в организме и способностью биологической системы своевременно очищать себя от интермедиатов реакций и восстанавливать причиненный ущерб. Нарушение окислительно-восстановительного статуса клеток приводит к токсическим последствиям через производство пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают все компоненты клеток, в том числе белки, липиды и ДНК. Флуоресцентные генетически-кодируемые сенсоры АФК позволяют проводить мониторинг окислительно-восстановительного статуса клеток с отличных пространственным и временным разрешением.



Широкий пласт работ по наблюдению за свободными радикалами в живых животных с клеточным разрешением был проведен при помощи широкопольной и конфокальной флуоресцентной микроскопии на оптически прозрачных биологических моделях: нематодах, личинках рыб и лягушек. Переход на исследование грызунов, более близкой модели человеку, затруднен из-за сильного рассеяния ткани в оптическом диапазоне. Одним из решений проблемы является вживление световодных зондов, успешно примененный для исследования динамики ацидоза в глубоких слоях коры и хвостом ядре мозга крысы при ишемическом инсульте и реперфузии (Почечуев и соавт., 2022). Субклеточное пространственное разрешение на глубинах до 1 мм в биоткани в перспективе может предоставить двухфотонный опрос сенсоров.

Мы в работе обращаем внимание на ряд важных проблем, сопровождающих переход к нелинейно-оптической визуализации редокс сенсоров в живых животных. Нами разработан инструментарий для количественного измерения спектров эффективности двухфотонного возбуждения различных сенсоров АФК, в частности сенсора кислотности  $\text{SynPer3s}$ , пероксида водорода  $\text{HyPer7}$  и хлорноватистой кислоты  $\text{HyPerGrates}$ . Полученные знания необходимы для дизайна двухфотонной ратиометрической визуализации, предоставляющей сигнал максимальной яркости, селективности и величины динамического диапазона. Технологии вживления краниальных и абдоминальных окон совмещенная с многофотонным опросом флуоресцентных сенсоров, позволила наблюдать динамику концентрации перекиси и кислотности при развитии патологий в мозге и печени.

Таким образом, нами разработан подход для выявления нелинейно-оптических свойств флуоресцентных сенсоров, а также продемонстрирована ратиометрическая двух- и трехфотонная визуализация этих маркеров в живых животных.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-72-10044.*

### КОНСТАНТА ОСТАТОЧНЫХ КВАНТОВ ЭНЕРГИИ ПРИ ОКИСЛЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ В МИТОХОНДРИЯХ

Панюшин С. К.\*

ООО «ЛАБРЕРА», г. Протвино

\*e-mail: panushin@mail.ru

При расчетах энергетического баланса процессов окисления органических веществ (ОВ) в митохондриях (М) учитывают только энергию, преобразованную в АТФ. При этом оставшуюся часть энергии не принимают в точные расчеты и списывают её на рассеивание в виде тепла. В настоящей публикации приводятся результаты теоретических исследований и расчетов остатков энергии, образующихся при окислении различных ОВ в М.

Для расчетов используются известные формулы и справочные величины. Размерности величин энергии переведены из кДж/моль в эВ/молекула для соответствия молекулярному уровню энергетических процессов.

В реакциях окисления ОВ в М сумма атомов использованного кислорода равна сумме используемых молекул НАДН и ФАДН<sub>2</sub>. Остаточные кванты энергии (ОКЭ) в процессе окисления ОВ возникают в цепи переноса электронов (ЦПЭ) на более ранних этапах, чем происходит образование АТФ. Расчеты показывают, что ОКЭ (с учетом образующихся молекул АТФ) при окислении различных ОВ (глюкоза, жирные кислоты, глицерин, этанол) равны 1,47 эВ в пересчете на один атом используемого кислорода (2,94 эВ на одну молекулу кислорода). Таким образом, это значение является величиной постоянной, независимой от природы ОВ, и которую можно использовать в формулах энергетических расчетов.

Могут существовать разные варианты оценок значения ОКЭ при использовании каждой молекулы НАДН в ЦПЭ и образовании 2,5 молекул АТФ: среднее значение – 1,47 эВ или чередование квантов 1,32 и 1,62 эВ при поочередном образовании 3 или 2 АТФ. Для ФАДН<sub>2</sub> также следует обсуждать возможное возникновение разных ОКЭ: (например, для флавопротеина с ОВП – 0,08 В) средний остаточный квант энергии – 1,32 эВ при образовании 1,5 АТФ или поочередно образуются остатки 1,16 и 1,48 эВ.

Следует обратить внимание, что величины ОКЭ соответствуют значениям иррациональных чисел: пластическое число  $\sim 1,32$ ; сверхзолотое сечение  $\sim 1,47$ ; золотое сечение  $\sim 1,62$ . При этом 1,47 эВ соответствует энергии сродства атома кислорода к электрону, а 2,94 эВ – энергии образования молекулы воды и минимуму в спектре поглощения воды. ОКЭ достаточны для осуществления целого ряда реакций, в т.ч. для образования активных форм кислорода (АФК) – озона, синглетного кислорода.

Таким образом, суммарный остаток энергии при окислении ОВ в М превышает энергию, запасенную в виде АТФ, и возможно используется внутримитохондриально, в т.ч. для образования АФК. Средняя суточная скорость образования ОКЭ составляет не менее 2000 квантов с энергией 1,47 эВ на одну митохондрию в секунду.

**ТЕРМОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ НЕРВНЫХ СЕТЕЙ *IN VIVO***

Подгорный О. В.<sup>1,2,3,\*</sup>, Мухаметшина Л. Ф.<sup>1,4</sup>, Солотёнков М. А.<sup>4</sup>, Солос Г. М.<sup>1</sup>, Мальцев Д. И.<sup>1,3</sup>,  
Ланин А. А.<sup>4,5</sup>, Джаппи Д.<sup>3</sup>, Федотов И. В.<sup>4,5</sup>, Федотов А. Б.<sup>4,5</sup>, Соколов Р. А.<sup>2</sup>, Мощенко А. А.<sup>3</sup>, Розов А. В.<sup>3</sup>,  
Жёлтиков А. М.<sup>6</sup>, Белоусов В. В.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. ак. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Москва

<sup>2</sup>Центр высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>3</sup>Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА, г. Москва

<sup>4</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>5</sup>Российский квантовый центр, Сколково, г. Москва

<sup>6</sup>Department of Physics and Astronomy, Texas A&M University, College Station TX, USA

\*e-mail: olegpodgorny@inbox.ru

Опто- и хемогенетические технологии, в основе которых лежит доставка кодирующих последовательностей светочувствительных ионных каналов и G-белок-зависимых рецепторов в целевые нервные клетки, широко используются в фундаментальных исследованиях, направленных на выяснение того, как мозг работает. Кроме того, возможность избирательной модуляции определенных групп нервных клеток делает эти технологии перспективными инструментами терапии неврологических нарушений таких, как эпилепсия, болезнь Паркинсона, хроническая боль и др. Однако, из-за ряда особенностей применение этих технологий в медицине ограничено. Такой технологией, которая может преодолеть эти ограничения, является термогенетика на основе использования термочувствительных TRP каналов, проводящих преимущественно ионы кальция и натрия. Доставка генов таких TRP каналов, у которых пороговая температура активации около 40 °С, в целевые нейроны млекопитающих позволит управлять их активностью за счет небольших нагревов. В своей работе мы исследовали возможность манипулирования активностью нервных сетей *in vivo* и управления локомоцией у мышей с помощью термогенетики на основе канала TRPV1 человека с пороговой температурой активации 42 °С.

В начале с помощью прижизненного кальциевого имиджинга мы показали, что при экспрессии этого канала в клетках линии HEK293, быстрое изменение температуры среды даже в допороговом диапазоне вызывает заметное увеличение внутриклеточной концентрации кальция. Методом патч-кламп на переживающих срезах гиппокампа было продемонстрировано, что термоактивация пирамидных нейронов, в которые был доставлен канал TRPV1 человека с помощью адено-ассоциированного вируса (ААВ), излучением инфракрасного (ИК) лазера вызывала деполаризацию клеточной мембраны и генерацию потенциалов действия. Затем с применением векторов на основе ААВ канал TRPV1 человека и генетически кодируемый кальциевый сенсор GCaMP6s были доставлены в возбуждающие нейроны локомоторного отдела среднего мозга мышей, куда затем был проимплантирован оптический интерфейс. Стимуляция нейронов локомоторного отдела нагревом с помощью ИК лазера через подключенный к интерфейсу световод повышала интегральный сигнал флуоресценции кальциевого сенсора и увеличивала скорость движения животных в открытом поле. Эффекты термостимуляции нейронов *in vivo* воспроизводились у одних и тех же животных на протяжении 3-х последовательных дней. Наши результаты демонстрируют применимость термогенетики для управления активностью нервных сетей *in vivo*.

Финансовая поддержка: грант № 075-15-2019-1789, программа развития генетических технологий на 2019-2027 годы Министерства науки и высшего образования РФ, гранты Российского научного фонда № 23-15-00295 и № 22-22-00590.

**СТАРЕНИЕ ПРИВОДИТ К МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПЕРЕСТРОЕНИЯМ  
В АСТРОЦИТАХ И УМЕНЬШАЕТ ДВП**

Попов А. В.<sup>1,2,\*</sup>, Сутягина О. И.<sup>1,2</sup>, Браже А. Р.<sup>3,4</sup>, Верхрадский А. Н.<sup>5,6</sup>, Семейнов А. В.<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Университет Дзясиня, Дзясинь, провинция Женьжиян, Китай

<sup>2</sup>Лаборатория клеточной пластинности мозга, ИБХ РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Лаборатория внесинаптической передачи отдела молекулярной нейробиологии, ИБХ РАН, г. Москва

<sup>4</sup>Биологический факультет, МГУ, г. Москва

<sup>5</sup>Факультет биологии, медицины и здравоохранения, Манчестерский университет, Манчестер, Великобритания

<sup>6</sup>Центр нейробиологии Ачукарро, Баскский фонд науки, Бильбао, Испания

\*e-mail: popov@neuro.nnov.ru

В современной нейрофизиологии проблему старения мозга, как правило, принято рассматривать с точки зрения изучения нейронов. Однако функционирование мозга, сложный комплексный процесс, затрагивающий множество различных взаимодействий, включающих в себя астроциты (Verkhratsky, Nedergaard, 2014). На сегодняшний день известно, что с возрастом морфология астроцитов, как и нейронов изменяется (Lalo et al., 2011). Однако к каким функциональным изменениям в астроцитах приводит изменение их морфологии, и как это влияет на синаптическую пластичность нейронов, на сегодняшний день неясно.

В данной работе с помощью современных методов мы попытались ответить на вопрос об участии астроцитов в процессе старения. С помощью метода патч кламп мы заполняли морфологическим красителем астроциты животных разных возрастных групп. Далее с помощью двухфотонного имиджинга были получены Z-стеки изображений, по которым были построены трехмерные бинарные маски. С помощью модифицированных в нашей лаборатории методов 3D-Шолль анализа и анализа объемной доли астроцитарных отростков была проанализирована морфология астроцитов. Было обнаружено, что с возрастом уменьшается число астроцитарных веточек и снижается объемная доля астроцитарных отростков. Астроцитарный домен из-за уменьшения количества щелевых контактов с возрастом тоже сокращается. Дистрофия астроцитарных отростков уменьшала охват синапса астроцитом, что приводило к увеличению спilloвера из синаптической щели глутамата и калия. В свою очередь увеличение спilloвера глутамата увеличивает активацию внесинаптических NMDA рецепторов, что приводит к уменьшению долговременной потенциации (ДВП). Амплитуда ДВП у старых животных была меньше и менее чувствительна к частичной блокаде глутаматных транспортеров, чем у взрослых животных. В результате проведенных исследований можно констатировать, что дистрофические возрастные изменения в астроцитах приводят к худшему охвату синапса, что приводит к повышенному спilloверу глутамата и активации внесинаптических рецепторов, приводящих к ухудшению синаптической пластичности и связанных с ним ухудшением памяти и обучения (Popov et al., 2021).

## Симпозиум Нейроинтерфейсные технологии: фундаментальные основания и практические реализации в медицине

### ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЯ

Базанова О. М.<sup>1,2\*</sup>

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

<sup>2</sup>ФИЦ Фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

\*e-mail: bazanova\_olgamih@mail.ru

**Введение.** Технология нейробиоуправления (НБУ), основанная на принципе адаптивной биологической обратной связи (БОС), является одним из перспективных неманипулятивных методов произвольной модификации неосознаваемых физиологических функций при реабилитации больных с широким спектром психосоматических расстройств, для тренинга достижения «пика-формы» у здоровых людей. Между тем, НБУ часто не достигает достаточной эффективности (Ros et al., 2020). Анализу факторов, влияющих на эффективность НБУ посвящен настоящий обзор литературы.

**Методы.** Поиск литературы был проведен в MEDLINE, PsycINFO с использованием ключевых слов: БОС, ЭЭГ, фМРТ, когнитивные, психомоторные и аффективные функции. В анализ по системе PRISMA включались плацебо контролируемые и кросс-секционных исследования.

**Результаты.** К внешним факторам, лимитирующим эффективность НБУ, относятся время предоставления БОС, длительность и частота повторения сессий, эргономика процедуры. Но наиболее значимыми для достижения эффекта являются т. н. внутренние факторы: генетически детерминированный паттерн ЭЭГ покоя, навыки тренинга самоконтроля и психоэмоциональное состояние, оцениваемое по тону мышц скальпа. Так, НБУ, игнорирующая индивидуальную вариабельность показателей ЭЭГ, не сопровождается ожидаемыми результатами (Bazanov et al., 2017) или даже приводит к нежелательным последствиям. В этом докладе представлены литературные данные и результаты собственных исследований по сравнению эффективности NFT, организованной по стандартному и индивидуализированному протоколу NFT с индивидуально определенными частотными диапазонами. В частности, в случае НБУ для преодоления синдрома дефицита внимания использование стандартных, не индивидуально определенных тета- и бета-диапазонов в качестве БОС привело к ухудшению состояния пациента (Aftanas, Bazanova, 2013). Кроме того, отсутствие эффективности НБУ может быть обусловлено пренебрежением психофизиологической значимостью, когерентностью и просто «зашумлением» ЭЭГ низкоамплитудными составляющими электромиографического сигнала (ЭМГ). Поскольку гормоны могут модулировать стратегии самообучения, часто низкая эффективность NFT может быть следствием игнорирования изменения нейрогормонального состояния женщины.

**Значение.** Анализ факторов, влияющих на эффективность НБУ, может быть полезен для более глубокого понимания процесса достижения самоконтроля, демонстрации принципиальной и практической значимости индивидуализированного личностно-ориентированного подхода к созданию парадигмы НБУ.

**КОРТИКАЛЬНАЯ И МЫШЕЧНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ УПРАВЛЕНИИ КОРТИКО-СПИНАЛЬНЫМ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧРЕСКОЖНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА**

Боброва Е. В.<sup>1\*</sup>, Решетникова В. В.<sup>1</sup>, Гришин А. А.<sup>1</sup>, Вершинина Е. А.<sup>1</sup>, Исаев М. Р.<sup>2,3</sup>, Пляченко Д. Р.<sup>4</sup>, Бобров П. Д.<sup>2,3</sup>, Герасименко Ю. П.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Институт трансляционной медицины ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: eabobrov@yandex.ru

Кортико-спинальный нейроинтерфейс (КСИ) – одна из недавно появившихся систем для нейрореабилитации нижних конечностей, использующая активность головного мозга для управления стимуляцией спинного мозга для восстановления двигательной функции. Нейронную активность мозга, отражающую двигательные намерения, преобразуют в команды для стимуляции спинного мозга (Alam et al., 2016; Capogrosso et al., 2016; Yadav et al., 2020). Было показано, что контролируемая мозгом стимуляция спинного мозга эффективна для восстановления движений (McPherson et al., 2015; Capogrosso et al., 2016; Bonizzato et al., 2018). Первая работа, посвященная неинвазивному КСИ, появилась в 2022 году (Insausti-Delgado et al., 2022). В ней описывается тестирование КСИ, основанного на запуске магнитной стимуляции спинного мозга от ЭЭГ-сигналов, на 10 здоровых испытуемых.

Нами разработан КСИ, состоящий из системы детектирования активности головного мозга при воображении тыльного сгибания стопы, чрескожной электростимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) и робототехнического устройства «Биокин» для механотерапии. Механотерапия обеспечивала пассивное перемещение стопы в случае успешного воображения движения, задаваемого инструкцией. Успешность оценивалась по точности классификации (ТК), вычисляемой нейроинтерфейсом: чем выше ТК при воображении сгибания стопы, тем больше угол сгибания в голеностопном суставе. При ЧЭССМ стимулировали дорсальные корешки спинного мозга на уровне L1-L2 на расстоянии 1,5 см справа от средней линии при инструкции воображать сгибание правой стопы, 1,5 см слева – левой стопы; ЧЭССМ запускалась независимо от ТК. Анализировали ЭЭГ-активность и ЭМГ мышц правой и левой голени.

Показано, что ТК сигналов мозга при воображении движений стоп увеличивается при ЧЭССМ и механотерапии, влияя как на ЭМГ-активность мышц, обеспечивающих осуществление воображаемого движения в реальности, так и их антагонистов. Характер влияния зависит от типа стимуляционного воздействия – ЧЭССМ или механотерапии, а также от воображения движения правой или левой стопы, что связано, как предполагается, с межполушарной асимметрией кортикальных уровней системы регуляции движений. Выявленные эффекты важны для формирования адекватных координационных паттернов управляющих сигналов от ЦНС и мышечной активности при реализации движений и могут использоваться в клинике для реабилитации движений.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00624.*

**АКТИВНОСТЬ МОЗГОВЫХ СТРУКТУР ПРИ ПРОИЗНЕСЕНИИ СЛОВ ВСЛУХ И ПРО СЕБЯ**

Бушов Ю. В.<sup>1\*</sup>, Ушаков В. Л.<sup>2</sup>, Светлик М. В.<sup>1</sup>, Карташов С. И.<sup>3</sup>, Орлов В. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Томский государственный университет, г. Томск

<sup>2</sup>Институт перспективных исследований мозга, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Национальный Исследовательский Центр «Курчатовский институт», г. Москва

\*e-mail: bushov@bio.tsu.ru

Изучение мозгового обеспечения процессов мышления является актуальной проблемой современной нейрофизиологии. Целью настоящего исследования явилось изучение активности мозговых структур при произнесении эмоционального и неэмоционального слов вслух и про себя.

В исследованиях участвовали добровольцы: 20 мужчин и 20 женщин в возрасте от 19 до 27 лет, учащиеся вузов. Исследование включало несколько серий экспериментов. В первой и второй сериях испытуемый произносит слово «Раз» вслух, затем – про себя в моменты перехода стрелки секундомера на экране монитора через деления 0, 5, 10 и т. д. секунд. В третьей и четвертой сериях испытуемый произносил слово «Боль» вслух, затем – про себя в указанные моменты времени.

Результаты структурной и функциональной МРТ получены в НБИКС-технологий НИЦ «Курчатовский институт» на томографе SIEMENS Magnetom Verio 3 Tesla. Все фМРТ-данные были предварительно обработаны с помощью пакета SPM8. В рамках каждой из парадигм были выполнены попарные сравнения на основании статистики Стьюдента и получены индивидуальные и групповые карты с уровнем значимости  $p < 0,001$ .

Показано, что произнесение эмоционального и неэмоционального слов про себя сопровождается активаци-

ей лишь части мозговых структур, которые активируются при произнесении тех же слов вслух. К тому же эти структуры активируются значительно слабее. Установлено, что произнесение неэмоционального слова про себя сопровождается у женщин активацией дополнительной моторной коры, справа и слева, верхней лобной извилины слева, прецентральной извилины, справа и слева, верхней и средней височных извилин, слева, а также таламуса, слева и некоторых других зон коры. Оказалось, что произнесение эмоционального слова про себя сопровождается у мужчин активацией прецентральной извилины, справа и слева, нижней лобной извилины, слева, средней височной извилины, справа, а также гиппокампа и миндалина.

Предполагается, что перечисленные структуры участвуют в обеспечении внутренней речи и мышления.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 18-013-00758).*

## **НЕЙРОИНТЕРФЕЙСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НА ОСНОВЕ ЭЭГ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ: НА ПУТИ К АДАПТИВНЫМ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСНЫМ КОМПЛЕКСАМ ПОКОЛЕНИЯ 5.0**

Каплан А. Я.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Сколковский институт науки и технологий, г. Москва

<sup>3</sup>Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград

\*e-mail: akaplan@mail.ru

Неинвазивные технологии интерфейсов мозг-компьютер позволяют в режиме практически реального времени автоматически обнаруживать ЭЭГ-маркеры фокусирования внимания человека на целевом объекте или его намерения к движению с дальнейшей трансляцией этих маркеров в команды для внешних исполнительных систем, включая коммуникационные, тренажерные или ассистивные устройства. Фундаментальной основой эффективности этих технологий для целей реабилитационной медицины, в частности, для восстановления движений или элементов утраченной коммуникации у пациентов с тяжелыми поражениями речи и двигательной сферы, являются активируемые ментальными образами движений или наблюдением за реальными движениями пластические перестройки в нейронных сетях мозга, приводящие к формированию новых устойчивых навыков моторных функций. Несмотря на сравнительно длительную историю разработок в области создания реабилитационных технологий на основе нейроинтерфейсов, терапевтическая их эффективность все еще не достигла максимально возможных результатов. В сообщении анализируется современное состояние проблемы интеграции нейроинтерфейсных технологий в реабилитационный процесс. Отмечается необходимость разработки новых поколений нейроинтерфейсных технологий, отличающихся свойствами индивидуальной адаптивности на основе использования средств тестирования возбудимости корковых мотонейронных пулов, использования расширенного арсенала мышечной и тактильной стимуляции и применения элементов искусственного интеллекта в контуре распознавания функциональных ЭЭГ паттернов. Приводятся данные литературных источников, а также результаты собственных фундаментальных, экспериментальных и практических разработок, демонстрирующих возможности повышения эффективности идеомоторных тренировок в контурах нейроинтерфейсных технологий при мультимодальных сенсорных воздействиях в регламентах формирования моторных, кинестетических или синестетических ментальных образов. Выдвигается детально аргументированное предположение о возможности создания инновационных нейроинтерфейсных технологий поколения 5.0, основанных на взаимодействии между мозгом человека и адаптированным для этого комплексом элементов искусственного интеллекта, включающем, в частности, генеративные искусственные нейронные сети, которые позволяют в автоматизированном варианте оптимизировать формирование ментальных образов, максимально способствующих активации конструктивных пластических перестроек.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-30024.*

## **НЕЙРОИНТЕРФЕЙСЫ ДЛЯ РЕАБИЛИТАЦИИ**

Лебедев М. А.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,*

*г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: mikhail.a.lebedev@gmail.com

**Введение.** Нейроинтерфейсы – это устройства, которые подключаются к нервной системе, считывают информацию, а также посылают ее обратно в нервную систему в виде сенсорной обратной связи. Основное применение нейроинтерфейсов – медицинское. Здесь следует выделить два основных применения: нейроинтерфейсы для замещения утраченных функций и нейроинтерфейсы для реабилитации. Ключевой принцип для успешности нейроинтерфейсов для реабилитации – Хеббиева пластичность. Мы ведем разработку нейроинтерфейсов для реабилитации по нескольким направлениям, включая нейроинтерфейсы для постинсультной реабилитации и реабилитации обоняния.

**Методы исследования.** Нейроинтерфейсы для реабилитации основаны на неинвазивной записи ЭЭГ. Нейроинтерфейсы имплементируют принцип зрительно-моторной трансформации, то есть преобразования зрительных сигналов от мишени в движение. Для декодирования зрительной мишени применяется интерфейс P300, движение конечности осуществляется при помощи робота. Упражняясь на таком тренажере, пациент восстанавливает свою способность генерировать произвольные движения. Для реабилитации обоняния также используется интерфейс P300, но на этот раз для выбора зрительного объекта, соответствующего запаху.

**Результаты.** Позитивные результаты реабилитации при помощи нейроинтерфейса получены в нескольких клиниках. Некоторые из этих исследований утверждены в виде клинического протокола, но находятся на начальной стадии. Кроме доказательств того, что пациенты могут работать с интерфейсом P300, получены результаты, свидетельствующие об изменении кортикальных ритмов (мю, альфа, тета) при прохождении нейрореабилитационных процедур. На основе полученных результатов разрабатываются улучшенные подходы. Разработан также двунаправленный интерфейс, в котором нейроинтерфейс запускает чрескожную стимуляцию спинного мозга.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что нейроинтерфейсы являются действенным методом реабилитации. В таких нейроинтерфейсах Хеббиева пластичность достигается за счет синхронизации нейрональной активности, представленной ЭЭГ, с сенсорной активностью, вызванной ассистивными устройствами (роботом или экзоскелетом), а также зрительными стимулами, включая зрительные стимулы в виртуальной реальности. В целом, этот подход работает.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-30024.*

### ОСОБЕННОСТИ МОДУЛЯЦИИ У МОЛОДЫХ ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ СОМАТОСЕНСОРНОЙ СИСТЕМОЙ ИНТЕРФЕЙСА МОЗГ-КОМПЬЮТЕР P300 СПЕЛЛЕР

Маслова О. А.<sup>1</sup>, Комарова Ю. С.<sup>1</sup>, Виденин А. В.<sup>2</sup>, Ершова Г. В.<sup>3</sup>, Пятин В. Ф.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук СамГМУ, г. Самара

<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

<sup>3</sup>ООО «Нейрочат», г. Москва

\*e-mail: pyatin.vf@gmail.com

Одним из популярных приложений интерфейса мозг-компьютер (ИМК) является спеллер ИМК и особенно P300 спеллер, который обеспечивает альтернативный способ коммуникации для людей с нервно-мышечными нарушениями (Alrumiah et al., 2020). Новые данные в области технологий ИМК указывают на исключительную важность кинестетической сенсорной обратной связи и понимание роли проприоцептивных субстратов в двигательном поведении (Magasco, de Nooij, 2023). Цель работы – установить роль кинестетических субстратов в когнитивном поведении в парадигме ИМК P300 спеллер «Нейрочат». Волонтеры (19.7±0.7 лет), давшие информированное согласие, выполнили 8 сессий каждый по методике ИМК P300 спеллер «Нейрочат» с тестовым словом «справочник» с оценкой времени и количества ошибок набора слова. В работе применяли символьно-цифровой тест (SDMT) и корректурный тест Бурдона. Кинестетическая сенсорная стимуляция выполнялась с помощью портативного Power Plate Roller с частотой вибрации 33 Гц, который испытуемые держали в руках. В итоге выполнения 40 сессий среднее время набора слов в контрольной группе (n=5) составило 669 ± 63 сек, а в экспериментальной группе (n=5) – 440 ± 33 сек, т.е. показатель был в среднем на 34 % меньше (T = -3,21; p = 0,012). Среднее количество ошибок в контрольной группе составило 6,0±0,8, а в экспериментальной – 2,1±0,5, то есть примерно в три раза меньше (T = -4,31; p = 0,003). При этом время набора слов, количество ошибок статистически не различались между сессиями. После 8 сессий результаты корректурного теста Бурдона не имели различий между группами испытуемых, а участники экспериментальной группы в тесте SDMT набрали на 19 % больше баллов (74,8±4,8; T = 2,59; p = 0,032), чем в контрольной группе (60,4±2,7). После восьми сессий ИМК P300 спеллер «Нейрочат» концентрация внимания достоверно (p = 0,043) увеличилась в контрольной группе (на 13,0±3,9) и экспериментальной группе (на 9,0±2,8), а устойчивость концентрации внимания увеличилась (p = 0,043) только в контрольной группе (на 4,2±1,2). При этом результат теста SDMT значимо (p = 0,043) изменился только в экспериментальной группе (увеличение на 10,4±4,6 баллов). Впервые в нашем пилотном исследовании установлен эффект модуляции когнитивной деятельности во время работы с ИМК P300 спеллер «Нейрочат» с помощью локальной кинестетической стимуляции, улучшающий показатели взаимодействия здоровых испытуемых с системой ИМК P300 Нейрочат.

*Работа поддержана грантом Стратегической программы академического лидерства «Приоритет-2030».*

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ МОЗГА В МОДЕЛИ  
«МОЗГ-НА-ЧИПЕ»**

Мухина И. В.<sup>1,2\*</sup>, Пигарева Я. И.<sup>1,2</sup>, Гладков А. А.<sup>1,2</sup>, Пимашкин А. С.<sup>1</sup>, Казанцев В. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,  
г. Нижний Новгород

\*e-mail: mukhinaiv@mail.ru

Исследование процессов хранения и обработки информации мозгом на клеточном уровне является одной из главных задач этого столетия, решение которой даст ключ к пониманию причин возникновения нейродегенеративных заболеваний, обеспечит развитие интерфейсов мозг-компьютер и машинного обучения. Известно, что нейронные сети мозга обладают свойствами иерархичности и модульности, что выражается в топологии сети, включающей последовательно связанные подсети (модули), внутренняя связность которых значительно выше, чем связность межмодульная. Модульные системы *in vitro* сочетают функции дифференциации и интеграции активности, как и нейронные сети мозга. Стремление к изучению иерархичности в модульных сетях *in vitro* привело к разработке методов формирования направленных соединений между модулями в сети.

Целью исследования явилась разработка модели иерархичных нейронных сетей с однонаправленной связью и изучение нейрофизиологических особенностей взаимодействия локальных сетей на клеточном уровне в составе общей сети *in vitro*.

Для моделирования иерархичных нейронных сетей были применены методы клеточных технологий, мультиэлектродной регистрации внеклеточных потенциалов и микрофлюидики. Для оценки сетевой пластичности и структуры сетей применялись методы иммуноцитохимии и флуоресцентной конфокальной микроскопии. Изучали нейронные сети первичных культур гиппокампа мышей (E13 и E18).

Разработанная модель однонаправленно связанных локальных сетей нейронов, полученных из различных отделов головного мозга (от 2-х до 4-х), демонстрировала основные закономерности передачи сигналов в иерархичной сети. Направленность связи в каналах управлялась геометрией каналов, а сила связей внутри локальных сетей определяла межсетевую связанность и возможность влиять на функциональную активность других сетей. Изучено взаимодействие зрелых и незрелых нейронных сетей, возможность формирования ритмической активности в ревербирующих циклических сетях.

Таким образом, разработанная модель иерархических сетей «мозг-на-чипе» позволяет изучать нейрофизиологические механизмы взаимосвязи режимов спонтанной активности одного сетевого модуля и работы другого сетевого модуля, что расширяет наше понимание принципов обработки информации в биологических нейронных сетях.

*Финансовая поддержка: государственное задание МЗ РФ № 121030100282-6, Российский научный фонд в рамках научного проекта № 21-75-10154.*

**РЕАФФЕРЕНТНЫЕ КОРКОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ПРИ СОВЕРШЕНИИ И ВООБРАЖЕНИИ  
ДВИЖЕНИЙ. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ  
В ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕРФЕЙСОВ «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР»**

Сыров Н. В.<sup>1\*</sup>, Яковлев Л. В.<sup>1</sup>, Медведева А. С.<sup>1</sup>, Daha Garba M.<sup>1</sup>, Перевознюк Г. С.<sup>1</sup>, Каплан А. Я.<sup>1,2</sup>,  
Лебедев М. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Сколковский институт Науки и Технологий, г. Москва

<sup>2</sup>Московский Государственный Университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kolascoco@gmail.com

**Введение.** Потенциалы, связанные с событиями (ПСС), являются удобным инструментом нейрофизиологии, так как позволяют с высоким временным разрешением проследить последовательность кортикальных процессов. Связанные с движением ПСС отражают ход событий, связанных с подготовкой, выполнением и контролем движения. Если потенциалы, связанные с подготовкой движения были подробно изучены, то ПСС при выполнении движений, уделялось меньшее внимание. В то же время, эти потенциалы несут в себе информацию о механизмах оценки афферентации при совершении движений. Еще менее исследованы эти ПСС в условиях воображения движений (ВД), когда реальная афферентация отсутствует. Известно, что ВД вызывает активацию моторной и соматосенсорной коры, но подробные механизмы этих эффектов остаются неизученными. В то же время, их выяснение является важной задачей в силу того, что ВД – привлекательная техника для создания нейротренажеров для реабилитации двигательных функций на базе технологии интерфейсов «мозг-компьютер» (ИМК).

В настоящей работе мы сосредоточились на исследовании поздних компонентов ПСС, связанных реафферентацией при реальном движении и их гомологов при ВД. По результатам серии экспериментов мы выдвинули несколько

гипотез происхождения реafferентных потенциалов, а также показали, что эти потенциалы могут быть включены в контуры ИМК на основе ВД.

**Методы.** 37 добровольцев приняли участие в нескольких экспериментах, где им необходимо было реагировать на подсветки двух кнопок, расположенных под правой и левой руками. В ответ на подсветки испытуемые должны были либо нажать соответствующую кнопку, либо вообразить ее нажатие. В это время проводилась регистрация ЭЭГ. В рамках анализа проводилась оценка ПСС, синхронизированных по моменту подсветки и по нажатию. Также проводилась оценка десинхронизации сенсомоторных ритмов ЭЭГ.

**Результаты и заключение.** Было показано, что ВД приводит к возникновению центрально локализованных потенциалов, аналогичных реafferентному потенциалу (РП) при реальных движениях. Однако, РП-подобные ответы не имели контралатерального смещения. В то же время ВД приводило к бета-десинхронизации с контралатеральной локализацией. Она достигала максимума к 500 мс после стимула, что соответствует латентности РП. Величина этой десинхронизации значимо коррелировала с амплитудой РП-подобного потенциала.

Оффлайн-тесты показали, что ПСС при ВД могут быть успешно классифицированы, и при обучении алгоритмы классификации используют характеристики сигнала из тех ЭЭГ-отведений, где был наиболее выражен РП-подобный потенциал. Эти результаты указывают на то, что потенциалы, связанные ВД, могут быть использованы при построении ИМК тренажеров для применения в клинической практике.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-75-30024.*

### **ВОЛЕВОЕ РЕКОНСТРУИРОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕРАКТИВНОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА (ФМРТ-ЭЭГ НЕЙРОБИОУПРАВЛЕНИЕ): КЛИНИКО-СЕТЕВЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ**

Хрущева Н. А.<sup>1\*</sup>, Калгин К. В.<sup>1</sup>, Савелов А. А.<sup>2</sup>, Штарк М. Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: Nakhrushcheva@frcftm.ru

**Введение.** Продольные фМРТ-исследования показали, что улучшение двигательной функции после инсульта коррелирует с восстановлением активности узлов моторной сети (MN), а также их внутри- и межсетевых взаимодействий. Встраивая сигнал фМРТ (BOLD) в контур нейробиоуправления, получаем интерфейс «интерактивной стимуляции мозга» (ИСМ)—инструмент нейрореабилитации, позволяющий фокусироваться на отдельных церебральных структурах и/или динамике взаимосвязей между ними, делая влияние на локальную нейропластичность более выраженным.

**Материалы и методы.** 17 пациентов с гемипарезом после ишемического инсульта давностью до 6 мес. проходили физическую реабилитацию в ФИЦ ФТМ. Основная группа (n=10) получала также курс из 6 сеансов ИСМ, в ходе которых требовалось обучиться вообразить движение рукой так, чтобы добиться прироста BOLD-сигнала первичной моторной коры (M1) и дополнительной моторной области (SMA) на стороне инсульта, а также подавления мю- (8-13 Гц) и бета-2 (18-26 Гц) диапазонов ЭЭГ в С1/С2. Тренировочные сессии включали 16 блоков [воображение/обратная связь/отдых—40/10/20 с]. фМРТ-исследования реализованы в МТЦ СО РАН на 3Т МР-томографе Philips Ingenia. Онлайн-предобработка фМРТ-снимков и организация обратной связи проводилась в OpenNFT. Оффлайн-предобработка снимков и построение матрицы функциональной связности (ФС) выполнена в программе CONN. Данные от участников с правосторонним парезом зеркально отражены. Тестовые клинические и МРТ-исследования (Т) выполнялись до (Т1) и после (Т2) курса лечения. Для внутри- и межгруппового сравнения матриц ФС вычислялся t-критерий Стьюдента.

**Результаты.** В Т1 уровень BOLD-ответа в M1R во время движения левой рукой отрицательно коррелировал с клиническими тестами. Средняя ФС между обоими островками и MN при движении правой рукой на Т1 и Т2 отрицательно коррелировала с клиническими тестами. К Т2 ФС M1R-M1L в покое коррелировала с клиническими показателями, между тестами в основной группе связь увеличилась, в контрольной уменьшилась; средняя ФС между MN и сетью покоя (DMN) во время воображения в основной группе увеличилась, коррелируя с клиническими тестами.

**Заключение.** Ментальное управление активностью моторных зон после инсульта приводит к изменениям ФС, часть из которых соответствует клинической динамике. Это подтверждает существование клинико-сетевых корреляций, проявляемых с помощью технологии ИСМ.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00385.*



**ЭЭГ/ВП ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ТВОРЧЕСКИХ ЗАДАЧ В РАЗНЫХ  
МОДЕЛЯХ ТВОРЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ КОГНИТИВНЫХ  
НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОВ**

Шемякина Н. В.\*, Нагорнова Ж. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: shemyakina\_n@mail.ru

Работа продолжает исследования группы Н. П. Бехтеревой по изучению нейрофизиологических характеристик творческой деятельности в условиях, которые могут облегчать или затруднять выполнение творческих задач.

В ЭЭГ/ВП исследованиях использованы разные «модели» творческих задач (тест отдаленных ассоциаций С. Медника (1965)–RAT, тест альтернативного использования (Гилфорд, 1956)–AUT), задание на преодоление стереотипа «Пословицы» (Bechtereva et al., 2007; Shemyakina et al., 2007)–PRVRB), вовлекающие различные аспекты творческого мышления, но приведенные к одинаковому дизайну. ЭЭГ/ВП зарегистрировали у ~ 90 испытуемых (15-31 отведение, монополяр, Мицар202, ЧД–500 Гц, WinEEG), анализировали в полосе 1.6-30 Гц. Экспозиция стимула составила 400 мс, время на поиск решения–4400 мс.

Среднее время нахождения ответа предположительно «соотнеслось» с количеством оперируемых объектов и степенью «неопределенности» ответа. Придумывание альтернативного использования ~ 2219 мс (1 объект, нет ограничений); поиск ассоциации, объединяющей три слова–2870 мс (3 понятия, м.б. ассоциативные поля понятий); преодоление стереотипа долговременной памяти–3192 мс (пословица, неразрывный смысл (стереотип) и «выход» за него).

RAT: Гр. менее продуктивных участников имела большую амплитуду ВП (308-368 мс) при нахождении vs отсутствии ответа, в Гр. продуктивных участников ранних отличий нет, а поздние получены для 1170-1290 мс.

PRVRB vs контроль: различия в «позднем» интервале 710-920 мс. В Гр. продуктивных участников выявлена активация лобных и височных областей ЛП, вероятно, связанная с «вербальной» стратегией решения, а в Гр. менее продуктивных – активация лобных, центральных, теменных и затылочных областей.

AUT vs контроль: в Гр. продуктивных участников амплитуда N3-N4 меньше в центральных и теменных областях, а амплитуда P600 больше – в лобных областях. В Гр. менее продуктивных – меньше амплитуда P2 и более негативные отклонения для N3-N4 в лобных областях. По всей видимости, большая продуктивность м.б. связана с активацией семантической сети, тогда как у участников с меньшей продуктивностью задействованы механизмы зрительного внимания.

В условиях существенной загрузки памяти (PRVRB) при выполнении и творческой (вспомнить, преодолеть стереотип, придумать, проговорить про себя, назвать), и контрольной (вспомнить, проговорить про себя, назвать) задач наблюдалось негативное отклонение (на интервале 300-500 мс после предъявления стимулов), которое отсутствовало при выполнении RAT.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-28-02073.*

**КВАЗИДВИЖЕНИЯ КАК ВОЗМОЖНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ВООБРАЖЕНИЮ ДВИЖЕНИЙ  
В НЕЙРОИНТЕРФЕЙСНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

Шишкин С. Л.<sup>1,\*</sup>, Яшин А. С.<sup>1,2</sup>, Бердышев Д. А.<sup>1,3</sup>, Васильев А. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Московский государственный психолого-педагогический университет, г. Москва*

<sup>2</sup> *Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>3</sup> *Московский физико-технический институт, г. Москва*

\*e-mail: sergshishkin@mail.ru

Моторное воображение, или воображение (представление) движений (ВД), широко используется в неинвазивных интерфейсах мозг-компьютер (ИМК), однако точностно-скоростные характеристики ВД-ИМК остаются невысокими. Попытки комбинирования ВД-ИМК с «глазоуправлением» (управлением с помощью взгляда) не привели к созданию более эффективной технологии (Hou et al., 2020). Применение ВД-ИМК в постинсультной реабилитации вызывает большие надежды, но также и сомнения. Не исключено, что внутренний фокус внимания при ВД мешает воспринимать обратную связь от ИМК, а также контролировать взгляд при глазоуправлении.

Замена ВД на попытки совершения движения (ПД) повышает точность ИМК (Chen et al., 2021) и, по-видимому, эффективность нейрореабилитации (Bai et al., 2020). ПД – это попытки, не приводящие к движению из-за паралича или ампутации. Их реже используют в постинсультной реабилитации (Fu et al., 2022) и совсем не используют в комбинации с глазоуправлением – по-видимому, в том числе из-за нехватки практических моделей для исследований на здоровых людях. В качестве такой модели Nikulin et al. (2008) предложили использовать квазидвижения (КД) – движения, настолько минимизируемые испытуемым, что исчезает и собственно движение, и его корреляты в электромиограмме (ЭМГ), но не в электроэнцефалограмме (ЭЭГ). И при ПД, и при КД не нужно сосредотачивать внимание на внутренних образах. Однако КД изучены еще меньше ПД – возможно, из-за недостаточного понимания их отличия от ВД и из-за сложности регистрации ЭМГ многих мышц, особенно при их слабом напряжении.

Мы записали ЭЭГ и ЭМГ у 23 здоровых испытуемых, выполнявших КД и ВД (кинестетическое представление движений). Как ЭМГ, так и связанная с событиями десинхронизация сенсомоторных ритмов ЭЭГ были больше выражены при КД, но не зависели друг от друга. При моделировании асинхронной классификации моторных и немоторных задач высоко интерпретируемая искусственная нейросеть SimpleNet (Petrosyan et al., 2021) показала более высокую точность для КД, чем для ВД. Опрос подтвердил, что КД, подобно ПД и реальным движениям, характеризуются намерением совершить реальное движение, четко отличавшим их от ВД.

Наши результаты открывают возможность более широкого использования КД в ИМК-исследованиях, что может способствовать разработке нейрореабилитационных методик на основе ПД. Исследования феномена КД также могут помочь улучшению понимания фундаментальных механизмов двигательных актов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-19-00528.*

## **ИНТЕРАКТИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА И ПРОБЛЕМА «ИНТЕРФЕЙС-МОЗГ-КОМПЬЮТЕР»**

Штарк М. Б.\*

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск*

\*e-mail: mark\_shtark@mail.ru

Исследования мозга, проводимые нами с 2010 года, и основанные на синхронной регистрации сигналов фМРТ и ЭЭГ, встраиваемых в контур обратной связи, качественно изменили методологию нейробиоуправления и создали новую понятийную категорию – интерактивную стимуляцию (терапию) мозга. «Мишенью» интерактивного вмешательства становятся конкретные визуализированные онлайн внутримозговые образования, либо их функциональные и иерархические взаимосвязи и, что важно, – поведенческие и психопатологические метаморфозы. Математическая интерпретация изменения силы связности между различными структурами мозга, наблюдаемого в ходе обучения, дает числовое выражение процессу нейропластичности, делая его измеряемым. Как представляется, это позволяет по-новому формулировать некоторые принципиальные положения концепции «мозг-интерфейс-компьютер» и проявлять базовые клиничко-сетевые корреляции. На примере депрессивных расстройств и последствий острого нарушения мозгового кровообращения, которые отнесены нами к категории «сетевых болезней», в докладе будут рассмотрены детали функциональной нейропластичности и ее волевой онлайн модификации.

## **ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ ТАКТИЛЬНОГО ВООБРАЖЕНИЯ**

Яковлев Л. В.<sup>1,2,\*</sup>, Морозова М. В.<sup>1</sup>, Мирошников А. А.<sup>2</sup>, Сыров Н. В.<sup>1,2</sup>, Беркмуш-Антипова А. М.<sup>2</sup>, Лебедев М. А.<sup>3,4</sup>, Каплан А. Я.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Сколковский институт науки и технологий, г. Москва*

<sup>2</sup>*Балтийский Федеральный Университет имени И. Канта, г. Калининград*

<sup>3</sup>*МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>4</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: lejackovlev@gmail.ru

Способность человека к формированию мысленных образов (далее – воображение) является базовой характеристикой высшей нервной деятельности. Под воображением подразумевается мысленное представление сенсорных характеристик при полном отсутствии физического стимула. В достаточной степени изученными являются зрительный и двигательный типы воображения, в то время как остальные сенсорные модальности представлены в меньшей степени, в частности тактильное воображение. Нейровизуализационные исследования показали, что для тактильного воображения характерна активация первичной сенсомоторной коры, префронтальных отделов коры, что сопровождается ростом функциональной связности между этими областями. В то же время, работы по исследованию проявлений тактильного воображения в ЭЭГ человека в литературе практически не представлены. Целью настоящего исследования стало изучение ЭЭГ-коррелятов тактильного воображения и сравнение их проявления с соматосенсорным восприятием.

В трех экспериментальных сериях приняло участие 64 здоровых добровольца. Участники получали релевантный опыт вибростимуляции различных участков правой руки, после чего им было необходимо воспроизвести полученные ощущения мысленно, в отсутствии реальной стимуляции. Во всех экспериментальных сериях регистрировалась ЭЭГ 47-128 каналов. Исследовались десинхронизация связанная с событиями мю-ритма (мю-ДСС) ЭЭГ при тактильной стимуляции и воображении, локализация источников мю-ДСС, а также соматосенсорные потенциалы, связанные с событиями (с-ПСС) в ответ на короткие вибротактильные импульсы в состоянии покоя и при тактильном воображении.

Было показано, что при тактильной стимуляции и воображении наблюдается устойчивая контралатеральная мю-ДСС, положительно коррелирующая между двумя условиями Источники мю-ДСС, были локализованы в пределах сенсомоторных областей коры, преимущественно в области постцентральной извилины. Стимуляция короткими

вибро-стимулами приводила к усилению компонента р200, локализованного во фронтальных отведениях, а также к ипсилатеральному усилению компонентов р100 и р300, локализованных в сенсомоторных областях.

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных коррелятов тактильного воображения в ЭЭГ человека и усилении процессов сенсомоторной обработки при тактильном воображении. Результаты применимы как для дальнейших фундаментальных исследований механизмов формирования мысленных образов, так и для практического применения в нейрореабилитации с использованием интерфейсов мозг-компьютер.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-30024.*

## **Постерная секция: Нейроинтерфейсные технологии: фундаментальные основания и практические реализации в медицине**

### **НА ПУТИ К ДЕТАЛЬНОМУ ДЕКОДИРОВАНИЮ ЕСТЕСТВЕННЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАМЕРЕНИЙ ПО ЭЛЕКТРОМИОГРАММЕ У ПАЦИЕНТОВ С АМПУТАЦИЕЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Аксиотис В. А., Осадчий А. Е.\*

*Высшая школа экономики, Центр биоэлектрических интерфейсов, г. Москва*

\*e-mail: ossadtchi@gmail.com

Несмотря на последние достижения (Fajardo et al., 2020; Okorokova et al., 2015), создание систем, сочетающих распознавание по электромиографической активности естественных намерений к движению отдельными пальцами или сложными жестами остается проблемой (Pasluosta et al., 2022). Актуальной является задача создания систем обучения пациентов управлению протезом на ранних этапах ампутации.

Исследование включает разработку системы бесконтактного сбора синхронной кинематики руки и высокоплотной ЭМГ с небольшого участка запястья; выявление значимых особенностей в ЭМГ активности для обучения модели; тестирование существующей архитектуры нейронной сети (Petrosyan et al., 2021) для прогнозирования движений; разработку системы итерационного совместного обучения пациента и алгоритма управления виртуальным протезом.

Участие в исследовании приняли 8 здоровых людей без нервно-мышечных расстройств в анамнезе. Была разработана процедура онлайн-синхронизации временного ряда кинематических параметров, оцениваемых из видеопотока (Lugaresi et al., 2019), и 64-канальной ЭМГ, собираемой сеткой электродов высокой плотности (4x4 см) над мышцами flexor carpi radialis, palmaris longus, flexor carpi ulnaris.

Условия процедуры включали движения отдельными пальцами и фиксацию 7 жестов в каждом из 4 положений руки: 1) поднята на локте, 2) лежит на столе, 3) поднята на локте и сжата в кулак, 4) заблокирована для движений (считывание координат с другой руки). Запись каждого условия велась 10 минут.

Анализ независимых компонент (ICA) показал наличие компонент, связанных с движением каждого отдельного пальца. В среднем было выделено 2.3 ЭМГ-компоненты (ст. откл. = 0.7), которые имеют высокую степень корреляционной связи с кинематикой.

Была разработана итерационная процедура, основанная на усложнении заданий по синхронному выполнению движений зафиксированной и свободной руками. Тренировка декодера на каждом шаге использовала зеркально отраженную кинематику “здоровой” (не зафиксированной) руки.

Оценка предсказаний модели велась по расчётам среднего угла отклонения от настоящих движений (показатель MAE). Лучшие результаты имеют условия с движениями отдельных пальцев ( $9\pm 2$ ) и с блокировкой движений ( $10\pm 2$ ), худшие – движения из кулака ( $20\pm 5$ ). Итерационная процедура демонстрирует хорошую сходимость.

В настоящее время ведется доработка системы и интеграция с устройствами дополненной реальности для создания тренажера по обучению ампутантов управлению протезом с большим числом степеней свободы.

*Финансовая поддержка: Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ в 2023 году.*

### **ПРЕДСКАЗАНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ПОЛЕВЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПО ДАННЫМ ВРЕМЕННОГО РЯДА**

Бельтюкова А. В.\*, Саблин А. В., Федупина А. А., Матвеева М. В., Герасимова С. А., Леванова Т. А., Смирнов Л. А., Лебедева А. В.

*Институт информационных технологий, математики и механики ННГУ  
им. Н. И. Лобачевского, г. Нижний Новгород*

\*e-mail: beltyukovann.anna@gmail.com

Проект направлен на изучение взаимодействия ИНС с нейрональными сетями гиппокампа с целью предсказания и лечения различных нейродегенеративных заболеваний. Алгоритмы машинного обучения позволяют ана-

лизировать большие объемы данных активности мозга и медицинских изображений для обнаружения области возникновения и распространения заболеваний. Для задачи прогнозирования использовалась сеть долговременной краткосрочной памяти (LSTM), т.к. изначально она была предназначена для получения корректных результатов предсказания на временных рядах. Цель исследования – изучение возможности предсказания локальных полевых потенциалов (ЛПП) гиппокампа крыс методами глубокого обучения.

**Методы исследования.** Для проведения исследования взяты данные из эксперимента с использованием срезов гиппокампа крыс линии Sprague Dawley от 2х месяцев. Для регистрации ЛПП в область CA3 гиппокампа был помещен стимулирующий электрод, а в область CA1 – регистрирующий. Во время записи подается стимул, артефакт которого присутствует на конечной записи, после чего сразу наблюдается ЛПП.

Записанные данные были обработаны: удаление артефакта, фильтрация частотных помех с помощью Гауссовского фильтра, нормирование через среднее значение по базовой линии записи справа и слева от артефакта, нормирование отдельных записей с различными амплитудами откликов и стимуляции.

В ходе эксперимента была использована LSTM с количеством нейронов в скрытом слое равным 40. Это оптимальное значение с точки зрения получения хорошего результата и длительности обучения. Для такого числа нейронов выбрано соответствующее количество эпох обучения 20. После перехода за это число, loss обучения сети варьируется в пределах одного и того же значения.

**Результаты.** С биологическими данными LSTM повела себя более непредсказуемо. Наблюдается так же прирост RMSE, но рывками. Так, для шага 20 прирост примерно в 5 раз.

**Заключение.** В случае временного ряда «живых» данных предсказания нейронной сети являются неточными. Итоговый RMSE удовлетворителен и имеет большее значение за счёт увеличения количества нейронов в узлах LSTM и количества эпох. Увеличение длины шага предсказания сильно повлияло на RMSE обеих выборок в лучшую сторону.

*Финансовая поддержка: грант № FSWR-2021-0013, грант Российского научного фонда № 23-75-10099.*

## ВП ХАРАКТЕРИСТИКИ ВООБРАЖЕНИЯ МОТОРНЫХ И МЕТАФОРИЧЕСКИХ ДЕЙСТВИЙ

Галкин В. А. \*, Нагорнова Ж. В., Лебедев М. А., Шемякина Н. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: 30galkin98@gmail.com

Было показано, что упреждающие изменения позы вызываются не только произвольными, но и воображаемыми движениями конечностей (Guillot, Collet, 2005). Также получены данные о вовлеченности сенсомоторной коры в процесс обработки метафор (Bardolph, Coulson, 2014). Наиболее четко это прослеживается в исследованиях восприятия метафор с глаголами действия.

В данной работе изучали различия ЭЭГ/ВП характеристик при воображении моторных и метафорических/образных действий, задаваемых одними и теми же глаголами.

В пилотном исследовании участвовали 13 испытуемых (5 м; 8 ж; 17-30 лет), которым предъявляли глагольные словосочетания: 50 с буквальным значением, направленных на моторное воображение и 50 с метафорическим/образным значением. Задачей испытуемых было после предъявления словосочетания мысленно совершить его и продолжать совершать до смены стимула. Задание имело 4 повторности с разными условиями предъявления – в блоках проб, в случайном порядке, при наличии или отсутствии звукового сопровождения (500/1500 Гц в соотношении 9/1, длительность звука – 100 мс в пробах 1400 мс) с целью оценки вовлеченности испытуемых в выполнение задач воображения.

ЭЭГ регистрировали монополярно (объединенный ушной референт) от 19 отведений (smartBCI, ЧД 250, РФ – 50 Гц), заземляющий электрод располагался в передне-центральной отведении, сопротивление доводили до < 5 кОМ, анализ осуществлен в полосе 1.6-15 Гц. Сравнение ВП между состояниями проводилось при помощи основанного на кластерах анализа с перемешиванием (Никишена и соавт., 2023) в программе WinEEG.

При сравнении ВП на воображение «буквальных моторных действий» vs «метафорических» амплитуда сигнала была выше в правых лобных и центральном отведении на интервале 2988-3064 мс. Различия на данном интервале могут быть связаны как с разницей в сложности воображения метафорических и буквальных действий; так и с длительностью воображения одного действия (например: «выдвинуть ящик» – краткое, законченное действие; «выдвинуть идею» – действие, в теории неограниченное во времени). Так как полученные различия находятся на достаточно позднем временном интервале, имеет смысл, в дальнейшем провести анализ связанной с событиями синхронизации/десинхронизации.

В ситуации предъявление звуковых стимулов при воображении «буквальных моторных действий» vs «метафорических» не выявило статистически значимых различий, что можно интерпретировать как то, что степень вовлеченности в процесс воображения буквальных и метафорических действий была одинаковой.

*Финансовая поддержка: Автономная некоммерческая организация «Научный центр перспективных междисциплинарных исследований «Идея».*

**ЭТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОВ**

Ким К. Х.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: kirakim2000@gmail.com

Нейроинтерфейс, или мозг-компьютерный интерфейс (BCI), технология, позволяющая связать мозг человека с компьютерной системой или устройством, обеспечивая двустороннюю коммуникацию между ними.

Однако, применение данной технологии поднимает этические вопросы, требующие серьезного исследования и решений.

1. Конфиденциальность данных. Сбор и обработка данных о деятельности мозга являются информацией, которая может раскрыть личные и интимные детали личности. Вопросы безопасности и конфиденциальности данных становятся особенно актуальными, когда рассматривается возможность доступа к этим данным третьим лицам или их использование в коммерческих целях.

2. Согласие и инклюзивность. При использовании нейроинтерфейсов необходимо соответствующее информированное согласие со стороны пользователей. Важно учитывать, что некоторые группы людей, такие как лица с ограниченными возможностями или дети, могут быть более уязвимыми и требовать особого внимания в процессе сбора данных и использования нейроинтерфейсов.

3. Потенциал злоупотребления. Как и с любой новой технологией, есть потенциал для злоупотребления, например, для манипуляции сознанием, нарушения личной свободы или воздействия на чьи-либо мысли и решения. Необходимо установить жесткие правила и законы, чтобы предотвратить злоупотребление и защитить пользователей.

4. Равенство и доступность. Нейроинтерфейсы могут стать очередным источником неравенства, если доступ к этим технологиям будет ограничен определенным группам людей из-за финансовых или других причин. Необходимо обеспечить равенство доступа к нейроинтерфейсам и обеспечить, чтобы эта технология была доступной для всех, кто может извлечь пользу от ее использования.

5. Эффективность и надежность. Нейроинтерфейсы должны быть эффективными и надежными, чтобы их использование было безопасным и полезным для пользователей. Необходимо проводить тщательное тестирование и исследования, чтобы гарантировать, что нейроинтерфейсы работают должным образом и не вызывают непредвиденных негативных последствий для человека.

Помимо перечисленного, необходимо учитывать проблему зависимости и возможного управления, долгосрочные последствия применения и пр. Принципы этики должны влиять на процессы принятия решений, разработку политик и правовые нормы, связанные с использованием нейроинтерфейсов. В целом, решение этических вопросов в области нейроинтерфейсов требует включения широкого круга заинтересованных сторон: исследователей, разработчиков, правительственных органов и общественности.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**БАЙЕСОВСКИЙ ПОДХОД К ПОИСКУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СЕТЕЙ ПО НЕИНВАЗИВНЫМ МЭГ-ДАНЫМ**

Клеева Д. Ф.<sup>1\*</sup>, Осадчий А. Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Центр биоэлектрических интерфейсов, НИУ “Высшая школа экономики”, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт искусственного интеллекта AIRI, НИУ “Высшая школа экономики”, г. Москва*

\*e-mail: dkleeva@gmail.com

Картирование функционального коннектома головного мозга представляет собой одну из ключевых задач современной нейровизуализации. Магнитоэнцефалография (МЭГ) в сочетании с методами локализации источников позволяет неинвазивно оценивать функциональные связи с высоким временным и приемлемым пространственным разрешением. Наши недавние разработки (Ossadtchi et al., 2018) демонстрируют, что задача оценки связности может быть впервые сформулирована и решена в рамках многомерной байесовской парадигмы за счет перехода в пространство-произведение сигналов сенсоров. Этот подход рассматривает сами функциональные сети в качестве источников, так, что каждый “источник” представляет собой элементарную двухузловую сеть. Поэтому вычисление связности сводится к решению задачи многомерной регрессии и может быть упорядочено с помощью байесовского подхода, в котором предположения об источниках реализуются при помощи априорных распределений, извлеченных из данных о структурном коннектоме, полученных при помощи диффузионной тензорной визуализации (DTI).

В рамках разработанного подхода оценка коэффициентов связности в пространстве анатомических кластеров осуществляется с помощью байесовой регрессии с L1 регуляризацией, штрафная компонента которой содержит отношение первичной оценки функциональной связности к показателям структурной связности. Это обеспечивает подавление показателей связности тех пар источников, которые характеризуются дисбалансом между структурной и проявляемой функциональной связями.

Применение метода к реалистичным моделям сетей на парах кластеров с сильными и слабыми структурными связями показало его преимущество над оценкой функциональной связности без использования анатомических приоров. Получаемые решения характеризуются более высокой чувствительностью в сценариях с низким соотношением сигнал-шум. Использование метода на реальных МЭГ-данных, регистрируемых при тактильной стимуляции указательного пальца, позволяет выявить физиологически релевантные сети, задействующие соматосенсорную кору.

Таким образом, сведение задачи оценки функциональной связности к многомерной регрессии открывает возможность для включения информации об анатомических связях, что повышает качество получаемых решений. В рамках дальнейшего развития подхода планируется его расширение до оценки динамических свойств связности с учетом вариабельности скорости распространения нервного импульса в зависимости от геометрических и анатомических параметров трактов белой материи.

### **ПРЕЦИЗИОННАЯ МЕДИЦИНА ЭПИЛЕПСИИ – ОТ ИНТЕРИКТАЛЬНЫХ СПАЙКОВ ДО ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ СЕТЕЙ И КОРТИКАЛЬНЫХ ВОЛН**

Клеева Д. Ф.<sup>1,2,\*</sup>, Кубяк А. Е.<sup>1</sup>, Федосов Н. П.<sup>1,3</sup>, Осадчий А. Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр биоэлектрических интерфейсов, НИУ “Высшая школа экономики”, г. Москва

<sup>2</sup>ФМБА Центр мозга и нейротехнологий, г. Москва

<sup>3</sup>Институт искусственного интеллекта AIRI, г. Москва

\*e-mail: dkleeva@gmail.com

Эпилепсия представляет собой неврологическое заболевание, охватывающее не менее 50 миллионов людей и характеризующееся регулярными приступами. Треть пациентов, страдающих эпилепсией, не восприимчива к фармакологическому лечению. В таких случаях требуется хирургическая резекция эпилептогенных зон, порождающих эпилептиформную активность. Анализ такого маркера эпилепсии, как межсудорожные разряды, является критичным для локализации эпилептогенных зон и оценки динамики их активации.

Первый компонент предлагаемого нами подхода – это автоматическая детекция межсудорожных разрядов с использованием параметризации формы спайка посредством двух линейных сегментов и параболы, и последующего применения логических предикатов к результатам свертки морфологической модели спайка и данных на каналах МЭГ/ЭЭГ. Автоматически обнаруженные разряды затем локализуются в пространстве коры с помощью методов моделирования диполей. В соответствии с модельными данными этот метод чувствителен к межсудорожным разрядам низкой амплитуды и устойчив к высокоамплитудным артефактам (Kleeva et al., 2022). Применение метода к данным синхронно регистрируемых МЭГ и ЭЭГ демонстрирует комплементарность этих двух типов данных с учетом обнаружения не пересекающихся полностью эпилептогенных участков и различий в топографических свойствах выявляемых паттернов.

Второй компонент подхода – оценка динамических характеристик выявленных межсудорожных паттернов. Эта оценка предполагает представление разряда не в качестве активации статичных источников, а в виде бегущей волны, закономерности в распространении которой могут давать дополнительные сведения о первичном эпилептогенном очаге (Кузнецова и соавт., 2022). Альтернативно подходу прямого анализа кортикальных волн возможно использовать нелинейные динамические модели для исследования пространственно-временной структуры интериктальных событий. Применение метода к симулированным данным МЭГ/ЭЭГ демонстрирует высокую точность оценки электрической активности источника и возможность реконструировать геометрические характеристики интериктальной активности.

В докладе будут представлены результаты применения описанного арсенала средств к диагностике пациентов наших клинических партнеров, результаты сравнительного анализа разных подходов и модальностей картирования интериктальной активности.

### **РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ СИСТЕМА ДЛЯ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ: ИНТЕРФЕЙС МОЗГ-КОМПЬЮТЕР, ВИРТУАЛЬНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ, ЧРЕСКОЖНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА**

Кокорина А. К.<sup>1,\*</sup>, Альтамирано М.<sup>1</sup>, Егоров М. Ю.<sup>1</sup>, Тетерюков Д. О.<sup>1</sup>, Лебедев М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сколковский институт науки и технологий, г. Москва

<sup>2</sup>Московский Государственный Университет, г. Москва

\*e-mail: a.kokorina@skoltech.ru

**Введение.** Последствия нарушений двигательной функции после инсульта встречаются довольно часто и могут существенно влиять на повседневную жизнь пациентов. Кроме мышечной слабости, в нарушениях двигательной функции нижней конечности после инсульта могут играть роль и другие факторы, такие как повышенный пассивный тонус, неправильная активация мышц и измененные паттерны ходьбы (Agene, 2009). Существующие методы реабилитации двигательных функций после инсульта недостаточны для многих пациентов после инсульта, и существует необходимость в новых и развивающихся методах лечения для улучшения неврологического восстановления (Meijer, 2015).

Разработанная нами система реабилитации направлена на оптимизацию результатов восстановления у индивидов, перенесших инсульт и на улучшение контроля двигательных функций.

**Методы исследования.** В рамках проведенного исследования, включающего 20 здоровых добровольцев, с помощью опросника были собраны демографические и медицинские данные, а также данные, связанные с возможностью участия в исследовании. Используемый опросник был разработан на основе предыдущих исследований (Cattan et al., 2019).

ЭЭГ данные были получены с использованием 17 влажных электродов, размещенных в соответствии с системой расположения электродов ЭЭГ 10-20. Также в исследовании использовалась погружающая реабилитационная виртуальная среда (VR) на платформе Unity.

В качестве робота-ассистента использовался робот KUKA LBR iiwa 14. Робот выполнял движения на основе траекторий нижней конечности человека, обеспечивая безопасную поддержку конечности испытуемого через механизмы импедансного контроля и мониторинга.

Кроме того, использовалась чрескожная спинальная стимуляция при помощи стимулятора BioStim-5. Электроды были размещены точках, обеспечивающих точное воздействие на спинной мозг.

**Результаты.** Результаты опроса показали положительную реакцию участников на используемую виртуальную среду, отсутствие нежелательных явлений в процессе реабилитационной сессии, а также испытуемые подтвердили естественность амплитуды и скорости совершаемого движения.

**Заключение.** Исследование подчеркивает значимость использования инновационных подходов в реабилитации двигательных функций после инсульта и оказывает влияние на развитие новых методов лечения. Эти результаты могут служить основой для дальнейших исследований и применения в клинической практике с целью повышения эффективности реабилитации и качества жизни пациентов.

*Финансовая поддержка: Российский научный фонд по гранту № 21-75-30024.*

## **ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТАКТИЛЬНОГО ВООБРАЖЕНИЯ НА ВОЗБУДИМОСТЬ ПЕРВИЧНОЙ МОТОРНОЙ КОРЫ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

Насибуллина А. О.<sup>1,\*</sup>, Морозова М. В.<sup>1</sup>, Яковлев Л. В.<sup>1</sup>, Сыров Н. В.<sup>1</sup>, Лебедев М. А.<sup>2</sup>, Каплан А. Я.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Сколковский институт науки и технологий, Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*МГУ имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, г. Москва*

\*e-mail: Aigul.Nasibullina@skoltech.ru

Тактильное воображение остается относительно малоизученным видом воображения. В данном исследовании была поставлена цель изучить влияние тактильного воображения на моторные вызванные потенциалы (МВП), возникающие в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС). Показано, что мысленное представление движений усиливает возбудимость М1, что приводит к увеличению амплитуд МВП. Это подтверждает, что двигательное воображение задействует те же самые нейрональные контуры, которые обычно участвуют в фактическом выполнении движений. Однако на сегодняшний день нет исследований, изучающих влияние тактильного воображения на возбудимость М1, и настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела.

В исследовании приняли участие 15 здоровых добровольцев (6 женщин, 22,1±3,5 года). Трехканальная ЭМГ использовалась для регистрации активности поверхностного сгибателя пальцев, первой тыльной межкостной и мышцы, отводящей мизинец. Экспериментальная сессия состояла из регистрации возбудимости в состоянии покоя и трёх экспериментальных условиях: а) тактильной стимуляции (вибрация основания среднего пальца), б) тактильного воображения (мысленного воспроизведения тактильных ощущений от тактильной стимуляции) и в) кинестетического представления движений (мысленного представления постукиваний пальцами). Во время каждого из условий, 80 импульсов ТМС применялись к проекционной области поверхностного сгибателя пальцев. Полученные средние амплитуды МВП сравнивались между участниками с помощью критерия Вилкоксона.

Мы не обнаружили статистически значимых различий между амплитудами МВП в покое и во время тактильного воображения, тогда как амплитуды МВП во время двигательного воображения были статистически значимо выше, чем в покое ( $p < 0,05$ ). Также амплитуды МВП во время представления движений были статистически значимо выше, чем во время тактильного воображения ( $p < 0,05$ ).

Данное исследование дает ценную информацию о дифференциальном влиянии различных модальностей соматосенсорного воображения на возбудимость М1. В то время как тактильное воображение само по себе не модулирует напрямую возбудимость М1, представление движений, включающее соматосенсорный кинестетический компонент, значительно усиливает ее. Полученные результаты улучшают понимание основных механизмов формирования мысленных образов. Дальнейшие исследования помогут в понимании нейрональных механизмов сенсомоторной интеграции и оптимизировать использование различных типов воображения для интерфейсов мозг-компьютер.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-30024.*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТРЕНИНГА СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ У ЛИЦ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ ПО УРОВНЮ РУМИНАЦИИ

Николенко Е. Д. \*, Чурикова О. С., Базанова О. М., Афтанас Л. И.

*ФГБНУ НИИ нейронаук и медицины, г. Новосибирск*

\*e-mail: nikolenkoed@neuronm.ru

Использование биологической обратной связи от стабилметрических показателей отклонения центра давления для коррекции нарушенных механизмов эмоциональной регуляции – сравнительно новая и малоизученная тема. В настоящее время технология биоуправления по отклонению центра давления фактически применяется только в рамках неврологической реабилитации и спорте. При этом в результате применения тренинга постурального контроля крайне редко учитывается изменение эмоционального состояния испытуемых.

Цель настоящего пилотного исследования – оценка возможности использования постурографически опосредованной биологической обратной связи для коррекции эмоционального состояния.

Для 8 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 23 лет (возраст:  $21,75 \pm 1,91$  лет; вес:  $60,98 \pm 7,36$  кг; рост:  $1,71 \pm 0,08$  м; индекс массы тела (ИМТ):  $20,97 \pm 2,72$  кг/м<sup>2</sup>) было проведено 7 сессий тренинга постурального контроля на стабилметрической платформе ST-150 (Биомера, Россия) в формате игрового биоуправления. До и после тренинга оценивался уровень депрессии, руминации и беспокойства, энергетических затрат (А) на поддержание равновесия (мДж). По шкале RRS (Nolen-Hoeksema, 2000) были выделены лица с низкой ( $7,75 \pm 0,50$ ) и высокой ( $15,75 \pm 0,96$ ) руминацией по фактору дезадаптивного руминативного ответа «брудинг». Навык постурального контроля, полученный в результате курса биоуправления, рассчитывали, как процент снижения энергетических затрат ( $\Delta A$ ) без предоставления обратной связи – в последней сессии по отношению к первой.

Уровень руминации и уровень беспокойства снизились в обеих группах в результате тренинга биоуправления [ $F(1,7) \geq 8,24$ ;  $p \leq 0,028$ ;  $\eta^2 = 0,58$ ]. Уровень беспокойства больше снизился в группе с высокой руминацией [ $F(1,7) = 8,00$ ;  $p = 0,03$ ;  $\eta^2 = 0,57$ ]. Энергетические затраты на поддержание равновесия снизились только в группе с высокой руминацией [ $F(1,28) = 6,630$ ;  $p = 0,042$ ;  $\eta^2 = 0,525$ ]. Навык тренинга постурального контроля был более выражен также у лиц с высокой, чем низкой руминацией [ $F(1,6) = 5,637$ ;  $p = 0,055$ ].

Таким образом, полученные данные могут служить доказательством того, что тренинг постурального контроля может рассматриваться как потенциально эффективный метод обучения произвольной регуляции эмоционального состояния посредством биологической обратной связи.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований, тема № 122042700001-9.*

## РАЗЛИЧИЯ ЭЭГ РЕАКЦИИ ПРИ ВНЕШНЕМ И ВНУТРЕННЕМ ПРОГОВАРИВАНИИ СЛОВ

Никонова М. И. \*

*Удмуртский государственный университет, г. Ижевск*

\*e-mail: nikonovamarina12@yandex.ru

Сегодня нейроинтерфейсы претендуют на роль новой формы коммуникации между людьми. В их основе лежат данные биосигналов мозга. В случае создания алгоритмов для нейроинтерфейсов безмолвного доступа одной из важнейших задач является поиск коррелятов внешней и внутренней речи и выделения различий между ними, а также обнаружение паттернов электрической активности мозга, соответствующих конкретным словам. Целью данного исследования явилось выделение ЭЭГ реакций, соответствующих внешнему и внутреннему проговариванию слов.

В исследовании приняло участие десять испытуемых, в задачи которых входило прослушивание звуковых стимулов, а затем их многократное повторение вслух на первом этапе эксперимента и мысленно на втором этапе в течение 12-15 секунд. Регистрация ЭЭГ активности испытуемых производилась посредством 21 электрода по системе 10x20 в состоянии покоя и при проговаривании слов. Стимульный материал состоял из четырех групп слов: “Абстрактное”, “Транспорт”, “Эмоции” и “Тело”. В качестве параметров для оценки изменений ЭЭГ активности были выбраны относительные значения мощностей (ОЗМ).

Достоверное снижение ОЗМ при проговаривании слов вслух и мысленно по сравнению с фоновыми значениями было обнаружено для всех групп слов в рамках альфа2-ритма, что связывают с вовлечением испытуемых в деятельность по решению когнитивных речевых задач. Достоверные отличия ОЗМ при внешнем и мысленном проговаривании слова были обнаружены в рамках бета2-ритма. Для группы слов “Абстрактное” отведения, с которых были получены такие значения, располагались над фронтальными (F3, Fz, F4), центральными (C3), височными (T5, T6), теменными (P3, Pz, P4) и затылочными областями (Oz, O1). Такие различия ОЗМ у группы слов “Транспорт” были ассоциированы с отведениями C3, T3, T5, T6, P3, Pz, P4, O1, Oz, у группы слов “Эмоции” – F3, F4, C3, C4, Fz, O1, O2, Oz, P3, P4, T5, T6, а у группы слов “Тело” – Fz, F3, C3, P3, Pz, P4, T5, T6, O1, Oz. Такие результаты, во-первых, согласуются с более ранними исследованиями, которые показали возможность обнаружения различий между внутренней и внешней речью на бета и гамма частотах. Во-вторых, с тем, что на данных частотах имеется более высокая вероятность обнаружения речевых коррелятов.



Таким образом, изменения ОЗМ в рамках альфа2-ритма скорее являются индикаторами вовлечения в решение речевых задач, в то время как в рамках бета2-ритма обнаруживаются значимые различия в ЭЭГ реакциях при мысленном и внешнем проговаривании различных групп слов.

### РАЗРАБОТКА ТРЕНИНГА САМОРЕГУЛЯЦИИ С ПОМОЩЬЮ ТЕХНОЛОГИИ БИОУПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ ЛИЦ, ПОСТРАДАВШИХ В СВО

Плотникова Э. П.<sup>1\*</sup>, Тананакина Т. П.<sup>1</sup>, Ларькова И. В.<sup>2</sup>, Захаров А. В.<sup>3</sup>, Широлапов И. В.<sup>3</sup>, Борисова О. В.<sup>3</sup>, Ермолаева С. А.<sup>4</sup>, Трофимова А. К.<sup>5</sup>, Марьяновская Т. А.<sup>6</sup>, Зонов А. А.<sup>7</sup>, Мельников А. А.<sup>8</sup>, Николенко Е. Д.<sup>9</sup>, Базанова О. М.<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», г. Луганск, ЛНР;

<sup>2</sup>Лаборатория психофизиологического обеспечения ГУ ЛНР «Луганский республиканский центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», г. Луганск, ЛНР;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский институт восточных методов реабилитации, г. Санкт-Петербург;

<sup>5</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА» России, г. Москва;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск;

<sup>7</sup>ООО «Нейроботикс», г. Зеленоград;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва; <sup>9</sup>МФТИ, Московская область, г. Долгопрудный; <sup>10</sup>ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

\*e-mail: edivle99@mail.ru

**Введение.** В связи с последними событиями в нашей стране проблемы диагностики и терапии психических расстройств, связанных с экстремальным стрессовым воздействием, приобретают особую актуальность. Участие и даже проживание в зоне СВО часто сопровождается посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР), при котором не происходит психической переработки травматического опыта, болезненные воспоминания вытесняют из сознания позитивный опыт, нарушается механизм адаптивной обратной связи или сенсомоторной интеграции (СМИ), лежащий в основе саморегуляции и оптимального функционирования. С целью изучения использования компьютерной технологии биоуправления для восстановления СМИ и соответственно саморегуляции, у лиц с ПТСР с будет предпринято настоящее исследование. **Методы.** В исследование будут включены 80 человек с клинически установленным диагнозом ПТСР и 40 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 50 лет. После подписания информированного согласия все испытуемые пройдут психологическое и нейрофизиологическое тестирование когнитивного и аффективного профиля. Затем, каждая из групп ПТСР и здоровых лиц будет рандомизировано разделена на четыре подгруппы: 1 – нейробиоуправление (НБУ), 2 – ложное нейробиоуправление (ЛНБУ), 3 – стабилметрическое биоуправление (СБУ), 4 – ложное (ЛСБУ). Группы ЛНБУ и ЛСБУ – для контроля эффекта плацебо. После 10-го, 20-го и через месяц после окончания сеансов биоуправления, проводимых при мониторинге ЭЭГ, ЭМГ, ЭКГ и дыхания, все испытуемые пройдут повторное психологическое и нейрофизиологическое тестирование. Полученные данные будут подвергнуты статистическому анализу. **Предполагаемые результаты.** На основании предыдущего опыта и данных литературы мы предполагаем, что курс НБУ, как тренинг одновременного произвольного увеличения мощности ЭЭГ в индивидуально-определяемом  $\alpha$ -2 диапазоне и снижения ЭМГ мышц лба, и курс СБУ, как тренинг сенсомоторной координации при поддержании равновесия, будут сопровождаться снижением тревоги, повышением способности к саморегуляции, увеличением показателей волевого контроля физиологическими процессами, которые обычно не управляются сознанием. Этот навык позволит предотвращать возникновение симптомов дезадаптации, устранять и/или ослаблять эти нарушения вскоре после возникновения. **Значение.** Создание в Луганске немедикаментозной, неманипулятивной помощи в реабилитации ПТСР актуально для включения в активную жизнь лиц, имеющих психоэмоциональные трудности, пострадавших в СВО.

### ПРИНЦИПЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Ратушняк А. С.\*, Проскура А. Л., Хусаинов Р. Р.

ФИЦ Информационных и вычислительных технологий, г. Новосибирск

\*e-mail: ratushniak.alex@gmail.com

**Введение.** Для понимания принципов и механизмов работы биологических функциональных систем любого уровня сложности необходима концепция возникновения предельно простых молекулярных комплексов, обладающих базовой функцией присущей живому, способностью сохранения гомеостаза – комплексной энтропии системы, поддержания устойчивости организации при замыкании петли обратной связи организма с внешним миром (Анохин П.К.). При этом необходимо учитывать, что реакция системы на внешние факторы определяется не только наличием раздражителей, но и прежними воздействиями (Сеченов И. М.). Т.е. памятью и опережающим отражением. В данной работе предпринята попытка разработки модели возникновения простейших негэнтропийных биосистем.

**Методы исследования.** В работе применен подход, основанный на представлении что молекулярные биологические системы (МБС) по сути являются цифровыми логическими устройствами, обладающими прогностической

функцией, на базе информации, полученной при взаимодействии с окружающей средой. Моделирование МБС наиболее продуктивно при использовании математического аппарата, применимого для дискретных моделей, таких как логические модели, вероятностные булевы сети, сети Петри, цепи Маркова, агентные модели и т.д.

**Результаты.** Разработаны модели МБС как негэнтропийных биоагентов. Предельно простые супрамолекулярные конструкции флуктуационно формировались, вероятно, с некоторым «запасом», избытком упорядоченности – негэнтропии  $N$ . Взаимодействие с процессами, происходящими в окружающей энтропийной среде, приводило к уменьшению этой упорядоченности, суммарной негэнтропии в системе. Приобретенная при этом информация в дальнейшем «используется» молекулярной системой для прогнозирования подобных событий на время  $\Delta t$ . Благодаря этому, происходит уменьшение энтропии с некоторым «информационным коэффициентом»  $K_i$ , зависящим от объема полученной информации и определяющим глубину возможного прогнозирования.

**Заключение.** Опираясь на модель биоагента основанную на таких физических представлениях и учитывая преемственность, эмерджентность организации биологических систем, в дальнейшем представляется возможным попытаться моделировать их эволюцию наращивать сложность до пределов аппаратных ограничений.

*Финансовая поддержка: грант № 122010800028-4 (ЕГИСУ) 2464*

## ДАнные для систем компьютерного зрения в биомедицинских исследованиях

Сабиров М. А.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: avkhatovich@gmail.com

**Введение.** «Компьютерное зрение» в современном понимании – широкая область алгоритмов для анализа и обработки изображений, в т.ч. на основе «глубоких нейронных сетей». В настоящее время в совершенствовании данных методов акцент сделан не только на самих алгоритмах, но и на данных для их обучения: улучшаются методы сбора, подготовки, дополнения, разметки данных, создаются наборы синтетических данных. За последние годы появились сотни хорошо размеченных, объемных наборов реальных изображений (микрофотографии, снимки МРТ, рентгеновские снимки и другие).

**Методика.** В период с 25.05.23 по 31.05.23 выполнен обзор открытых наборов изображений по биомедицинской тематике на специализированных сетевых ресурсах (kaggle.com и других). Поиск проводился по словам, например, «brain» или «cancer». Результаты классифицированы по тематике, для запросов приведены числа найденных наборов данных. Рассматривались только результаты с меткой «dataset», содержащие изображения.

**Результаты.** Количества найденных наборов данных распределилось по первым 10 запросам следующим образом: cancer – 659, diseases – 552, cell – 282, brain – 280, lung – 245, heart – 91, abnormalities – 49, kidney – 35, neuron – 17, vascular – 2. Очевидно, результаты по одиночным словам будут частично перекрываться, приведенные цифры дают лишь общий уровень представленности данных по темам.

Размеры наборов варьируют от 40-50 до миллионов изображений. Самый большой из найденных – набор для обнаружения тромбоза легочной артерии (2 млн. изображений), второй по размеру – изображения клеток различной морфологии «CytoImageNet» (891000 изображений).

**Заключение.** На данный момент общедоступны для использования сотни наборов данных для обучения алгоритмов компьютерного зрения. При этом, частой проблемой небольших исследовательских групп является недостаточный объем данных для обучения. Стратегию использования общедоступных данных можно кратко описать таким образом: оценка их сходства с целевыми данными, оценка совпадения задач, если данные похожи и задачи совпадают – обучение модели на «внешнем» большом наборе и «тонкое дообучение» на собственном оригинальном наборе.

В докладе будут рассмотрены вопросы использования методов компьютерного зрения в биомедицинских исследованиях, в т.ч. работа с обучающими данными.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ АНАЛИЗА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Силачев Д. Н.<sup>1\*</sup>, Коновалова Е. В.<sup>1,2</sup>, Сидиков Д. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*НИИ Физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup>*Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: silachevdn@genebee.msu.ru

Экспериментальные животные модели острого повреждения головного мозга являются одним из основных подходов для поиска нейропротекторной терапии. После моделирования патологических состояний на лаборатор-

ных животных *in vivo* необходима оценка неврологического дефицита. Для этого широко используются поведенческие тесты, однако анализ их результатов проводится вручную и несет риски субъективности. В связи с этим были предложены новые подходы к анализу поведения лабораторных животных. Первый из них заключается в автоматизации анализа результатов поведенческих тестов при помощи методов глубокого машинного обучения. Второй подход основан на автоматизированном разбиении поведения на стереотипные модули – “поведенческие слогги” – на основе данных о 3D-положении мыши с использованием авторегрессионной скрытой марковской модели, реализованной в алгоритме Motion Sequencing, или MoSeq.

В данной работе проводился анализ поведения лабораторных животных после моделирования ишемии головного мозга методом фотоиндуцированного тромбоза. В первой части работы крысы проходили тест “Сужающаяся дорожка”, и его результаты обрабатывались при помощи алгоритма компьютерного зрения DeepLabCut. Были обозначены 11 анатомических точек крысы с каждой стороны тела, координаты которых после анализа видео были выведены в csv-файл, который обрабатывался с помощью математической модели. Алгоритм по координатам точек позволил подсчитать количество шагов, полных и частичных соскальзываний и автоматически вычислить оценку сенсомоторного дефицита для каждой конечности крысы. В результате сравнения работы алгоритма с ручным анализом данных, совпадение составило 96 %.

Во второй части работы была проведена оценка и сравнение поведенческих “слогов” для выявления неврологического дефицита мышей после моделирования ишемии головного мозга, а также оценка влияния нейропротекторной терапии хлоридом лития, при помощи алгоритма MoSeq. Дополнительно оценивался объем повреждения головного мозга методом МРТ и асимметрия использования передних конечностей в тесте Цилиндр. В результате работы была показана применимость метода MoSeq к оценке неврологического дефицита при ишемическом повреждении, а также нейропротекторное влияние хлорида лития.

В итоге было показано, что использование алгоритмов машинного обучения DeepLabCut и MoSeq позволяет существенно сократить время анализа и оценки поведенческих тестов, снизить человеческий фактор и повысить точность данных.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 20-54-56028.*

#### **ВЛИЯНИЕ КРАНИАЛЬНОГО ПРОТОННОГО ОБЛУЧЕНИЯ НА ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ОБЕЗЬЯН**

Терещенко Л. В.<sup>1\*</sup>, Бородачева Ю. В.<sup>1,2</sup>, Жиганов Л. С.<sup>1,2</sup>, Шамсиев И. Д.<sup>2</sup>, Красавин Е. А.<sup>3</sup>, Латанов А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Биологический факультет, МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

<sup>3</sup>*Объединенный институт ядерных исследований, г. Дубна*

\*e-mail: lter@mail.ru

Радиационные воздействия галактических космических лучей (ГКЛ) в дальних космических полетах с высокой вероятностью могут привести к поражениям ЦНС космонавтов, обуславливающим потенциальные нарушения перцептивных, интегративных и исполнительных процессов. В составе ГКЛ доминируют протоны (92 %), поэтому мы исследовали влияние протонной радиации на поведение обезьян, имитирующее ключевые компоненты операционной деятельности.

Эксперименты выполнены на четырех обезьянах (самцы *Macaca mulatta*: O1-17 лет, O2-15 лет, O3 и O4-10 лет), у которых исследована эффективность выполнения зрительно-моторной задачи (инструментального рефлекса), включающей совершение зрительно вызванных саккад к стимулам разного эксцентриситета (34 позиции) и инструментальных мануальных реакций. Стимулы предъявляли в широком участке поля зрения животных (39 x 26 град.) с целью исследования временных параметров саккад разных амплитуд. Предварительно обученных обезьян после проведения контрольной серии однократно облучали протонами (170 МэВ, 3 Гр) на базе МТК ЛЯП ОИЯИ (г. Дубна, Московской обл.). Экспериментальная серия после облучения составляла три (O1), пять (O2) или шесть (O3, O4) месяцев с дневными сессиями каждые 2-3 дня.

Доли правильных инструментальных реакций после облучения сохранились на высоком уровне 83-95 % у всех обезьян.

Латентные периоды корректных мануальных реакций (ЛМР) значительно увеличились с 5-го дня после облучения у O2 (в среднем с 470 мс до 560 мс). У остальных обезьян отмечалось увеличение средних ЛМР в отдельные дни после облучения.

Латентные периоды саккад (ЛПС) статистически значимо увеличивались с 32-го дня после облучения у O1 (с 205 мс до 215 мс) и затем дополнительно увеличивались на 32 мс и 25 мс по сравнению с контролем на 61-70 и 78-91 дни, соответственно. Уровни ЛПС у остальных обезьян изменялись незначительно и кратковременно. Таким образом, наиболее продолжительные и статистически значимые отклонения ЛМР и ЛПС наблюдались у возрастных обезьян O1 и O2.

Полученные данные свидетельствуют об относительной устойчивости системных механизмов, обеспечивающих условнорефлекторное инструментальное поведение, к протонному воздействию. Увеличение ЛМР и ЛПС,

предположительно, связаны с нарушениями функционирования систем внимания и исполнительного контроля, необходимых для обеспечения движений глаз и рук. Выявленные эффекты протонного облучения, предположительно, можно транслировать на операторскую деятельность человека при радиационных воздействиях в дальнем космосе.

*Исследование выполнено в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032500080-8 и частично при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».*

### **МГНОВЕННАЯ НЕЙРООБРАТНАЯ СВЯЗЬ (INEUROFEEDBACK)**

Федосов Н. П.<sup>1,2,3,\*</sup>, Семенов И. В.<sup>1,2</sup>, Аксиотис В. А.<sup>1</sup>, Некрасова Ю. Ю.<sup>1</sup>, Осадчий А. Е.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Центр биоэлектрических интерфейсов, НИУ «Высшая школа экономики», г. Москва

<sup>2</sup>Институт искусственного интеллекта AIRI, г. Москва

<sup>3</sup>ООО «BraInstaRT», Московская обл.

\*e-mail: np\_fedosov@list.ru

Экспериментальные парадигмы современной нейронауки часто подразумевают замкнутый контур взаимодействия с головным мозгом, реализуемый посредством предъявления испытуемому сигнала обратной связи (ОС), отражающего текущую нейрональную активность. Предъявление сигнала ОС может осуществляться как посредством естественных органов чувств, так и при помощи воздействия на мозг с использованием методов прямой кортикальной стимуляции. Как правило в качестве информативного сигнала, отражающего активность мозга выступают динамически меняющиеся мгновенная фаза и мощность ритмической активности головного мозга. В современных системах и подавляющем большинстве реализаций экспериментальных парадигм замкнутого контура задержка между изменением информативного нейронального сигнала и моментом предъявления сигнала обратной связи превышает 500 мс, что существенно снижает эффективность процесса оперантного обучения (Belinskaya et al., 2020). Задержки, близкие к нулю, потенциально могут индуцировать естественные эффекты нейропластичности, работающие в коротком временном окне длительностью порядка нескольких десятков миллисекунд.

Мы реализовали алгоритмы фильтрации с малой задержкой cFIR (Smetanin et al., 2020) и SSPE (Wodeyar, 2021), которые обеспечивают оценку параметров ритмов с близкой к нулю задержкой на операционной системе энцефалографа NVX52 (ООО МКС), что позволило сократить технические задержки и довести полную задержку в оценке огибающей до 50 мс, а в оценке фазы 12 мс. Получаемые временные ряды, несущие информацию о мгновенных параметрах огибающей и фазы ритмов мозга, могут быть использованы в системах нейроробратной связи нового поколения.

Оценки эффективности парадигм нейроробратной связи в ряде терапевтических приложений должны быть пересмотрены с учетом зависимости эффективности обучения от величины задержки нейроробратной связи, продемонстрированной в (Belinskaya et al., 2020) и с использованием разработанных нами программно-аппаратных средств технологии мгновенной обратной связи (iNeurofeedback). Область применимости разработанного решения не ограничивается системами нейроробратной связи, но также может быть использована в парадигмах состояниезависимой ТМС стимуляции головного мозга, а также в экспериментах с использованием транскраниальной стимуляции переменным током для привязки фазы стимулирующего сигнала к фазе ритмической активности мозга.

*Финансовая поддержка: Исследование осуществлено в рамках Программы фундаментальных исследований НИУ ВШЭ в 2023 году.*

### **РЕКОНСТРУКЦИЯ И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПАТТЕРНОВ БИОМАРКЕРОВ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ КАЛЬЦИЕВЫХ СИГНАЛОВ ГЛОМЕРУЛ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЛУКОВИЦЫ КРЫСЫ**

Федотова В. С.<sup>1</sup>, Минакина Д. А.<sup>1</sup>, Щербань И. В.<sup>2</sup>, Лысенко Л. В.<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский технологический центр нейротехнологий ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>Институт высоких технологий и пьезотехники ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup>Физический факультет ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону

\*e-mail: lalv@sfedu.ru

Первым звеном обработки обонятельной информации в головном мозге является обонятельная луковица (ОЛ). Понимание принципов функциональной организации ОЛ макросматика, например, серой крысы, позволяет создать инструментарий детектирования наличия в воздухе интересующих одорантов. Основой подобного инструментария может быть то свойство ОЛ, что лишь определенные гломерулы активируются при появлении в окружающем воздухе конкретных одорантов, например, биомаркеров онкозаболеваний человека. Восприятие разных биомаркеров обуславливает и различные пространственно-временные паттерны активных гломерул. Следовательно, практическая реализация биогибридных систем, основанных на декодировании подобной сенсорной информации, может обеспечить возможность скрининга и ранней диагностики онкозаболеваний.

Рассматривается новый подход к решению задачи поиска и визуализации на 2-фотонных изображениях паттернов кальциевой активности гломерул ОЛ, вызванных наличием в воздухе биомаркеров онкозаболеваний человека. Изменение флуоресценции кальциевого индикатора Cal-590 AM регистрировали в мультифотонном режиме (Zeiss LSM 880) на дорсальной поверхности ОЛ 4 самцов шестимесячных серых крыс под золетил-ксилазиновой анестезией.

Подход основан на интерполяции изображений кальциевых сигналов ОЛ за счет применения аппарата радиальных базисных функций (РБФ). При этом каждый весовой коэффициент ноды нейронной сети со слоем РБФ, обученной интерполировать пространственные паттерны флуоресценции, является информативным признаком.

Поиск нод, отражающих активируемые биомаркерами онкозаболеваний области флуоресценции, выполняется на основе использования энтропийного критерия Шеннона. При этом сравнению подлежат относительные изменения весовых коэффициентов нод нейронной сети в случаях присутствия в воздухе биомаркеров или их отсутствия.

Визуализация активированных областей изображений выполняется с целью последующего изучения пространственных карт активации ОЛ биомаркерами онкозаболеваний человека.

Согласно разработанному подходу выполнен поиск паттернов, активируемых бензолом (биомаркер рака легкого) и 6-метил-5-гептен-2-он (биомаркер рака желудка). Оказалось, возможным идентифицировать и визуализировать на сериях двухфотонных изображений паттерны, вызванные наличием в воздухе биомаркеров рака легкого и рака желудка человека. Окончательный вывод о работоспособности подхода может быть сделан на основе статистического анализа большого числа одинаковых по методике экспериментов на многих подопытных крысах.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00683 в Южном федеральном университете.*

### **СТРАТЕГИИ ПОСТУРАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ В УСЛОВИЯХ ИДЕАТОРНОЙ АКТИВАЦИИ ВЕДУЩИХ МЕХАНИЗМОВ ПОВТОРЯЮЩЕГОСЯ НЕГАТИВНОГО МЫШЛЕНИЯ**

Чурикова О. С.<sup>1\*</sup>, Николенко Е. Д.<sup>1</sup>, Новожилова Н. В.<sup>1</sup>, Ахметова О. А.<sup>1</sup>, Кириленков К. В.<sup>1</sup>, Афтанас Л. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины», г. Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск

\*e-mail: churikovaos@neuronm.ru

Руминация и беспокойство являются ведущими элементами важного психологического конструкта – повторяющегося негативного мышления. Этот конструкт одновременно выступает в качестве трансдиагностического феномена – фактора риска возникновения аффективных патологических состояний. С поведенческой точки зрения беспокойство ассоциируется с тенденциями приближения, направленными на идентификацию и оценку источника угрозы, руминация – с погружением в реанализ прошлого и избеганием.

Данное исследование направлено на изучение объективных поведенческих коррелятов приближения и избегания у 39 здоровых испытуемых с помощью стабиллографических индикаторов постурального контроля в условиях актуализации в воображении индивидуальных сценариев беспокойства и руминации. Психологические характеристики испытуемых оценивались с помощью пакета психометрических опросников для оценки эмоциональных состояний и индивидуально-типологических черт. Данные постурального контроля изучали с помощью специализированной силовой платформы (KISTLER, Швейцария). С помощью метода «направляемого воображения» у каждого испытуемого последовательно актуализировали 3 идеаторных сценария – «Беспокойство», «Руминация» и «Нейтральный». Интенсивность индукции вызванных сценариями дискретных эмоций (эмоциональных состояний) оценивали с помощью визуальных аналоговых шкал.

Для каждого сценария анализировали динамику перемещения центра давления (CoP) по следующим показателям: общая длина пути (TLP); среднее положение CoP на передне-задней оси Y (CoP-Y, SD-Y); среднее положение CoP на медиально-латеральной оси X (CoP-X, SD-X); площадь отклонений (AoS); средняя частота спектра колебаний CoP (0-1 Гц). Показатели SD-X, SD-Y, AoS, TPL и MPF пассивного постурального контроля отражают выраженность двигательной активности (в континууме «замирание – высокая активность»), а индикаторы CoP-Y, SD-Y – поведенческие тенденции приближения и избегания. Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью ANOVA и методов корреляционного анализа.

Полученные данные свидетельствуют о модулирующих влияниях эмоциональных, семантических и мотивационных компонентов сценария на механизмы постурального контроля. Общей для аффективных сценариев оказалась реакция замирания, а сценарий «Руминация» характеризовался достоверным преобладанием поведенческой реакции избегания.

В работе также подчеркивается роль индивидуально-типологических характеристик эмоциональности испытуемых, выступающих модуляторами постурального контроля.

*Работа выполнена за счет средств федерального бюджета на проведение фундаментальных научных исследований, тема № 122042700001-9.*

## Симпозиум Клиническая физиология

### ВЛИЯНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО И ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ

Абдуллаева Н. М., Рагимов Р. М.\*

*Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала*

\*e-mail: cacal@yandex.ru, razinragimov@mail.ru

Проблема снижения физической активности детей с каждым годом приобретает все большую актуальность, так как на смену увлекательным активным играм пришли компьютерные. Однако известно, что именно благодаря движению ребенок познает мир, формирует восприятие, ощущения, эмоциональную и волевую сферу. Двигательная активность играет основополагающую роль в развитии важнейших функций различных систем организма,

**Цель работы:** оценить влияние физической активности на некоторые морфофункциональные показатели организма детей младшего школьного возраста.

В исследование включены 122 школьника в возрасте от 7 до 9 лет (средний возраст  $-7,6 \pm 0,3$  лет). Для оценки их двигательной активности нами использован общепринятый метод шагометрии, разработанный Л. Г. Сузаревым и соавт., на основании данных которого выделены две группы: дети с низкой физической активностью (в среднем  $-6984,31 \pm 182,4$  шагов); дети с высокой физической активностью (в среднем  $-13893,27 \pm 452,3$  шагов). Оценка морфофункциональных показателей производилась с учетом роста, массы тела, индекса Кетле, жизненного и силового индексов, а также Президентского фитнес-теста, пробы Руфье и Гарвардского степ-теста, а для суждения о психическом развитии использован тест Бурдона в модификации «Кольца Ландольта».

**Результаты.** Были проведены межгрупповые сравнения полученных данных детей с высокой и низкой физической активностью. При изучении морфофункциональных особенностей наблюдались достоверные различия в показателях ЖЕЛ, жизненного и силового индексов ( $p < 0,05$ ). Однако по показателям роста, веса и индекса Кетле, а также теста Бурдона различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Существенная разница в показателях групп наблюдалась по данным теста Руфье и Гарвардского степ-теста, что подтверждает положительное влияние физической активности на работоспособность ребенка.

**Выводы:** 1) морфофункциональные показатели в большей степени определяются генетическим материалом; 2) объем двигательной активности может быть ключом к объяснению уровня физической подготовленности и работоспособности детей; 3) отсутствие достоверных различий при проведении теста Бурдона, вероятно, объясняется тем, что дети с низкой физической активностью в большей степени заняты учебной деятельностью и успешно справляются с поставленной задачей.

### РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ОБЕСПЕЧЕНИИ РАЗВИТИЯ И ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Абдурасулова И. Н.\*

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: i\_abdurasulova@mail

Разработка технологий секвенирования ДНК позволила обнаружить, что все слизистые поверхности и кожа животных и людей заселены сообществами микроорганизмов (бактерии, археи, вирусы, бактериофаги, простейшие, грибы), которые оказывают существенное влияние на жизнедеятельность организма хозяина. Наибольшее разнообразие и плотность микроорганизмов наблюдаются в пищеварительном тракте, особенно в дистальных его отделах и составляет микробиоту кишечника. Микробиота кишечника (МК) насчитывает свыше 1000 различных видов, метаболически и иммунологически она интегрирована с хозяином, поэтому ее рассматривают как функциональный орган. Исследования на безмикробных (germ-free – GF) мышах показали важную роль кишечных бактерий не только в нормальном развитии ЖКТ, иммунной системы кишечника, но и для развития нервной системы в младенчестве и ее функционирования в дальнейшей жизни, для поддержания целостности ГЭБ, процесса миелинизации.

Формирование МК происходит критический период развития иммунной и нервной систем, поэтому от того, какие микроорганизмы будут заселяться в кишечнике в это время, во многом зависит будущее здоровье человека. Еще внутриутробно на развитие плода влияет материнская микробиота. Первые микроорганизмы также передаются от матери сначала в процессе родов, а затем с грудным молоком. Это механизмы, обеспечивающие приобретение «правильной», необходимой для развития организма младенца МК. Преждевременное рождение, рождение путем кесарева сечения, искусственное вскармливание, использование антибиотиков, стрессы, инфекции в ранней жизни являются факторами, нарушающими формирование МК и способствующими предрасположенности к различным заболеваниям. Убедительные доказательства связи между микробиотой и нервной системой, были получены в исследованиях, в которых фенотипы поведения и заболеваний передавались животным посредством трансплантации МК.

Пути влияния МК на мозг, известные как ось «микробиота-кишечник-мозг», опосредуются биологическими активными метаболитами (короткоцепочные жирные кислоты, нейротрансмиттеры, аминокислоты, витамины и др.), а также компонентами бактерий (липополисахариды, пептидогликаны, флагеллин). Понимание роли МК в физиологии ЦНС и позитивные эффекты, наблюдаемые при применении пробиотиков в доклинических и клинических исследованиях, способствуют развитию новых стратегий лечения психо-невропатологии, направленных на ремоделирование состава и функциональных свойств МК.

### НОН-КОМПЛАЕНС КАК ФЕНОМЕН ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ПРОФИЛЯ

Анфиногенова Н. Д. \*, Новикова О. М., Ефимова Е. В.

<sup>1</sup>НИИ кардиологии Томского НИМЦ, г. Томск

\*e-mail: anfyj@gmail.com

**Введение.** В клинической медицине феномен нон-комплаенса, как правило, рассматривают как негативное явление, причины которого кроются в мало изученных психологических факторах. Целью исследования было изучение клинко-фармакологических паттернов лечения пациентов с точки зрения их адаптации к фармакотерапии по данным медицинской информационной системы (МИС) Томской области (ТО).

**Методы исследования.** В наблюдательное поперечное аналитическое исследование были включены пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в возрасте 75 лет и старше. Был проведен анализ неструктурированного текста электронных медицинских записей (n = 704) МИС ТО, сделанных в ходе амбулаторных визитов, посещений пациентов на дому, в приемном покое и при выписке из стационаров в период 01.01.2019-31.08.2022. Оценивали частоту встречаемости полипрагмазии, межлекарственных взаимодействий (МЛВ) и использования потенциально неподходящих лекарственных препаратов (ПНЛ). МЛВ идентифицировали, используя сервис Medscape Drug Interaction Checker.

**Результаты.** По итогам изучения записей были сформированы два списка: список рекомендованных (список Р) и список принимаемых препаратов (список П), различия между которыми свидетельствовали о нон-комплаенсе. Частота встречаемости полипрагмазии и число лекарственных препаратов были значительно выше в списке Р, чем в списке П ( $p < 0,05$ ). Количество МЛВ на прием варьировало от 0 до 70 ( $Me = 2$ , IQR0-7) и от 0 до 39 ( $Me = 3$ , IQR0-7) в списках П и Р, соответственно. Частота встречаемости серьезных (опасных) МЛВ была значительно выше в списке Р по сравнению со списком П ( $p < 0,05$ ). Пациенты женского пола принимали значительно больше лекарств и имели более высокую частоту встречаемости полипрагмазии ( $p < 0,05$ ) и число МЛВ в списке П, но не в списке Р ( $p < 0,05$ ). Код МКБ U07,1 (COVID-19, вирус идентифицирован) был ассоциирован с наивысшим числом МЛВ и индексом МЛВ, и эти значения в списке П превосходили соответствующие значения в списке Р.

**Заключение.** Мы интерпретируем половые различия и различия между списками Р и П как проявления феномена адаптации пожилых пациентов кардиологического профиля к фармакотерапии. Высокая встречаемость полипрагмазии и серьезных МЛВ в данной когорте требуют реализации протоколов отмены. Дальнейшие исследования необходимы для исследования явления нон-комплаенса как феномена адаптации пациентов к высокой фармакопептической нагрузке.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00313.*

### СУТОЧНЫЙ РИТМ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ЕГО СВЯЗЬ С ФУНКЦИЕЙ СНА И ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

Борисенков М. Ф.<sup>1,\*</sup>, Цэрнэ Т. А.<sup>1</sup>, Бакутова Л. А.<sup>1</sup>, Губин Д. Г.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии Коми научного центра УрО Российской академии наук, г. Сыктывкар

<sup>2</sup>Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

<sup>3</sup>Тюменский кардиологический научный центр, филиал ФГБНУ Томский НИМЦ Российской академии наук, г. Тюмень

\*e-mail: borisenkov@physiol.komisc.ru

**Цель:** изучение ассоциаций между субъективно оцененными характеристиками ритма сна-бодрствования и пищевого поведения и полученными с помощью актиметрии показателями суточного ритма двигательной активности.

**Методы.** В исследовании приняли участие 81 здоровый участник (средний возраст:  $21,5 \pm 9,6$  года, женщины: 77,8%). Каждый участник исследования предоставил личные данные, заполнил Мюнхенский опросник хронотипа (MCTQ) и Питтсбургский индекс качества сна (PSQI), Йельскую шкалу пищевой зависимости и Голландский опросник пищевого поведения и носил наручный актиметр в течение 7 дней подряд для регистрации двигательной активности. Используя обработку временных рядов, мы получили: (а) три параметрических индекса, рассчитанных с помощью метода косинор [среднее значение функции, оцененное с помощью синусоидально аппроксимации (Мезор), амплитуду (А) и акрофазу ( $\phi$ )] и (б) шесть непараметрических индексов [стабильность ритма в течение дня (IS), внутрисуточная изменчивость ритма (I.V.), величина (M10) и середина фазы (M10t) наиболее активного 10-часового периода, величина (L5) и середина фазы (L5t) наименее активного 5-часового периода], характеризующих

24-часовой ритм двигательной активности. Для оценки ассоциаций между изучаемыми показателями был проведен множественный регрессионный анализ с поправкой на возраст, пол и индекс массы тела.

**Результаты.** Была отмечена достоверная положительная связь хронотипа с M10t ( $\beta = 0,278$ ;  $p = 0,015$ ), L5t ( $\beta = 0,316$ ;  $p = 0,005$ ) и IS ( $\beta = -0,245$ ;  $p = 0,017$ ), а также продолжительность сна с M10t ( $\beta = -0,332$ ;  $p = 0,003$ ), L5t ( $\beta = -0,361$ ;  $p = 0,001$ ) и IS ( $\beta = 0,313$ ;  $p = 0,003$ ). Была выявлена достоверная связь социального джетлага ( $\beta = 0,241$ ;  $p = 0,032$ ) и качества сна ( $\beta = 0,293$ ;  $p = 0,013$ ) с двигательной активностью в постели, а также эффективности сна с  $\phi$  ( $\beta = -0,308$ ;  $p = 0,007$ ). Было также показано, что I.V. является предиктором симптомов пищевой зависимости ( $\beta = 0,242$ ;  $p = 0,037$ ) и эмоциогенного пищевого поведения ( $\beta = 0,390$ ;  $p = 0,004$ ), MESOR – предиктором симптомов пищевой зависимости ( $\beta = 0,342$ ;  $p = 0,003$ ), а M10 – предиктором ограничительного ( $\beta = 0,257$ ;  $p = 0,015$ ) и эмоциогенного ( $\beta = 0,464$ ;  $p = 0,001$ ) пищевого поведения.

**Выводы.** 1. Непараметрические показатели 24-часового ритма отдыха–активности являются полезными инструментами для оценки ритма сна–бодрствования здоровых людей (Borisenkov et al., Appl. Sci., 2022). 2. Впервые было показано, что увеличение количества симптомов пищевой зависимости связано с увеличением среднего уровня и фрагментацией 24-часового ритма двигательной активности (Borisenkov et al., Eat. Weight Disord., 2022).

*Финансовая поддержка: Работа частично выполнена за счет средств Правительства Тюменской области, грант № 928-гп. 20.11.2020.*

### ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА ГЛИКОКАЛИКСА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК ЧЕЛОВЕКА

Евстигнеева П. Е.<sup>1\*</sup>, Смагина Л. В.<sup>1</sup>, Светликов А. В.<sup>2</sup>, Лукин С. В.<sup>2</sup>, Воронкина И. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «ИЭМ», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА России, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: adamova.polina@gmail.com

Гликокаликс – надмембранный комплекс молекул, основными компонентами которого являются гликопротеины (ГП), несущие олигосахариды и сиаловые кислоты, и протеогликаны (ПГ). Эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) содержит, в основном, три типа гликозаминогликанов – гепаран сульфат, хондроитин сульфат (ХС) и гиалуроновую кислоту, и покрывает апикальную поверхность эндотелиальных клеток сосудов и непосредственно контактирует с кровью. ЭГК может быть модифицирован при условиях, создаваемых при определенной скорости потока в сосуде, деградации под действием протеаз, или удалении компонентов плазмы, в частности альбумина (Brands et al., 2007; Huxley, Williams, 2000; Lipowsky, 2012; Michel et al., 1985). ПГ находят практически во всем ВКМ, а также на поверхности клеток и внутриклеточно. Они взаимодействуют с факторами роста, цитокинами, рецепторами клеточной поверхности и другими молекулами ВКМ, участвуя во многих процессах, включая проведение сигнала, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз клеток (Wight, 2018; Theocharis et al., 2016, Yue, 2014). Содержание ПГ в нормальном сосуде достаточно низкое, 4% от всего количества ВКМ. При раннем атеросклерозе (АС) их содержание резко увеличивается до 50% и в поздних бляшках – до 20% (Wight, 2018). Был проведен биохимический анализ материала нормальных тканей и АС бляшек сонных артерий человека. Материал для исследования получали интраоперационно при каротидной эндартерэктомии. Тип бляшки (стабильная/нестабильная) определяли гистологически. Идентификацию компонентов ВКМ – коллагенов 1 и 4 типа, эластина, ламинина, и протеогликанов (ПГ) декорина, версикана, бигликана, ХСа, проводили методом вестерн-блоттинга, уровни активности ММП-9, –2 и –1 изучали методом зимографии. Полученные данные показали, что содержание декорина в образцах АС бляшек было снижено по сравнению с неизменной тканью аорты, а бигликана, версикана и ХС (основное содержание которого приходится на версикан) – повышено. Показано, что существуют различия в содержании ПГ между образцами нормальной ткани, нестабильной и стабильной АС бляшек, например ХС и версикан в стабильной бляшке выявляется больше, чем в нестабильной, а декорина – напротив, больше в нестабильной бляшке. Результаты показали существенное отличие состава гликокаликса нормальной ткани и АС бляшек, что может быть одной из причин или следствием развития АС сонных артерий. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение связи состояния ГК и процессов развития АС.

### ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА В ХОДЕ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И КИСЛОРОДНО-ГЕЛИЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ (COVID-19)

Ковалева А. А.<sup>1\*</sup>, Скедина М. А.<sup>1</sup>, Мануйлов В. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», г. Москва

<sup>2</sup>Московская областная больница им. проф. В. Н. Розанова,

г. Пушкино, Московская область

\*e-mail: inj.ann@rambler.ru

**Введение.** Ключевым патофизиологическим фактором при развитии COVID-19, по-видимому, является дисфункция эндотелия. Повреждением эндотелия объясняется системное нарушение микроциркуляторной (МЦР)



функции в различных органах у пациентов с COVID-19, т.к. выявляются изменения во всех звеньях системы гемостаза. Мониторинг состояния системы гемостаза при COVID-19 очень важен для оценки тяжести, прогноза и своевременной коррекции нарушений. Насыщение крови кислородом и доставка его тканям организма в данной ситуации является актуальной задачей терапии коронавирусной инфекции. С этой целью используются искусственная вентиляция легких (ИВЛ), метод инсуффляции, терапия с термической кислородно-гелиевой смесью (КГС).

Целью работы являлось изучение параметров МЦР в ходе ИВЛ и КГС терапии у пациентов при вирусной пневмонии с тяжелым течением.

**Методы исследования.** Обследованы пациенты (32-82 лет), муж. (11) и жен. (19), находящиеся в отделении реанимации с диагнозом COVID-19, КТ- 3, 4. Все пациенты постоянно находились на дыхании кислородом, на масочной ИВЛ (12), на инсуффляции (18). У пациентов, получавших кислород методом инсуффляции, проводилась КГС терапия. Терапия КГС ( $O_2$  30 %,  $He$  – 70 %,  $t = +95$  °C) осуществлялась при помощи аппарата «Ингалит-В2-01», 5 мин ингаляции, 5 мин отдыха – 3 цикла (до 4 раз в сут). Проведено исследований МЦР: 32 при терапии КГС, 30 на ИВЛ. Показатели кровотока в МЦР регистрировали УЗ доплерографом «Минимакс-Допплер-К» датчиком 20 МГц на ногтевом валике большого пальца руки.

**Результаты.** При КГС терапии отмечено стабильное увеличение объемного кровенаполнения капиллярного звена МЦР на 9 % ( $p=0,033$ ), артериоло-венулярного на 15 % ( $p=0,026$ ). Снижались индексы периферического кровотока и тонуса сосудов, наблюдался эффект вазодилатации сосудов. При ИВЛ колебания кровотока в капиллярном звене МЦР (за время наблюдения) составляли от 18 % до –10 %, устойчивого прироста по кровенаполнению не отмечено. Увеличение скорости кровотока в МЦР происходило за счет притока крови по артериолярному звену при высоких значениях ЧСС, отмечена небольшая разгрузка венулярного звена, показатели периферического сопротивления оставались высокие, отмечали низкую вазореактивность сосудов кожи.

**Заключение.** Применение термической КГС в составе комплексной терапии при лечении вирусной пневмонии позволяет улучшить кровоток в МЦР, повышая снабжение тканей кислородом, что способствует улучшению обменных процессов организма и ускорению темпов восстановления пациента.

### ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИЗАДАЧНОГО ТРЕНИНГА НА НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Куприянова Д. С. \*, Тарасова И. В., Трубникова О. А., Соснина А. С., Кухарева И. Н., Сырова И. Д., Барбараш О. Л.

*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово*

\*e-mail: kuprds@bk.ru

Эпизоды острой ишемии головного мозга при коронарном шунтировании (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) способствуют развитию послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) (Трубникова и соавт., 2020). Показано, что фронтальная и париетальная кора, активно участвующие в когнитивной деятельности, наиболее уязвимы к периоперационным факторам за счёт их локализации в зоне смежного кровоснабжения крупных мозговых артерий (Тарасова и соавт., 2021; Ludyga et al., 2020). Мультизадачный когнитивный тренинг в качестве реабилитационного подхода может позволить замедлить развитие патологического процесса и способствовать более качественному послеоперационному восстановлению за счёт расширенной стимуляции коры головного мозга.

В исследовании приняли участие 96 пациентов, перенесших КШ (75 мужчин и 21 женщина, медиана возраста – 63,0 года). Всем было проведено детальное нейропсихологическое и электроэнцефалографическое (ЭЭГ) исследование до и после КШ. На 2-3-и сутки после операции у всех пациентов была диагностирована ПОКД, и они были произвольно разделены на две группы: с тренингом ( $n = 54$ ) и без тренинга ( $n = 42$ ). Начиная с 3-4 суток послеоперационного периода, проводился ежедневный курс мультизадачного когнитивного тренинга (одновременное выполнение когнитивных и моторных компонентов). Повторная диагностика ПОКД была проведена по завершению курса тренинга, на 8-11-е сутки после КШ. Установлено, что пациенты, успешно прошедшие тренинг (с отсутствием ПОКД на 8-11-е сутки) демонстрируют послеоперационное снижение мощности тета1-ритма, тогда как у всех пациентов с наличием ПОКД эти показатели возросли по сравнению с дооперационными данными. Топографические особенности изменений тета1-ритма выявлены в левых теменных областях коры, что может свидетельствовать о нарушении кровообращения в этих регионах мозга.

Таким образом, краткосрочный курс мультизадачного когнитивного тренинга оказал ограниченное положительное влияние на нейрофизиологические показатели пациентов после операции КШ. Менее выраженная корковая дисфункция наблюдалась у пациентов с отсутствием ПОКД.

**ПОТЕНЦИАЛ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОПТИМИЗАЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ**

Лушникова Е. Л.\*, Михеева Т. В., Майбородин И. В.

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Новосибирск*

\*e-mail: pathol@inbox.ru

Прогресс в области регенеративной медицины достигается за счет различных подходов к восстановлению поврежденных тканей или утраченных клеток. Одним из интенсивно разрабатываемых подходов является использование стволовых клеток, в том числе мультипотентных стромальных клеток (МСК), дифференцировочный потенциал которых наряду с паракринными свойствами сделал их перспективным вариантом для восстановления тканей. В этой связи проанализированы такие ключевые свойства МСК, как их способность длительное время находиться в тканях реципиента, выраженность миграции в отдаленные от места введения органы и ткани, дифференцировка в высокоспециализированные клетки органов и тканей, влияние на течение воспалительных процессов, побочные эффекты. Методами световой микроскопии изучено влияние МСК на регенерацию различных органов и тканей в ряде экспериментальных моделей (введение в дефект кости, в неповрежденную и частично резецированную печень, при моделировании острой венозной блокады). Было найдено, что к основным благоприятным эффектам МСК относятся следующие: ускорение регенерации не только кости, но и структур красного костного мозга после введения МСК в дефект костной ткани; ускорение развития сосудов грануляционной ткани за счет непосредственного участия этих клеток в ангиогенезе; более быстрое очищение раны от детрита и более раннее начало репарации. К неблагоприятным (побочным эффектам) отнесены усиление склероза в некоторых случаях, вероятно вследствие того, что эти клетки могут дифференцироваться в клеточные элементы соединительной ткани, а также прогрессирование восходящей инфекции мочевых путей (в почках) в результате иммуномодулирующего эффекта. Установлено также распространение введенных локально в ткани МСК в легкие и далее, по всему организму. Введенные МСК, а также их детрит, фагоцитируются макрофагами, которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы, в абсорбции МСК, попавших в кровь, принимают участие периваскулярные фагоциты. Отмечена возможность элиминации детрита МСК наружу через альвеолы легких, но, в противоречии с данными литературы, не было найдено выведения МСК через печень, почки и селезенку. Несмотря на данные литературы, не было обнаружено дифференцировки введенных МСК в высокоспециализированные клетки органов и тканей. Таким образом, применение МСК для оптимизации регенераторных процессов должно осуществляться по строгим показаниям и с учетом всех возможных осложнений и неблагоприятных эффектов.

**ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС В УСЛОВИЯХ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Майбородин И. В.\*, Клиникова М. Г., Лушникова Е. Л.

*Институт молекулярной патологии и патоморфологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Новосибирск*

\*e-mail: imai@mail.ru

Количество пациентов, нуждающихся в применении клеточной терапии для ускорения репаративных процессов и восстановления поврежденных тканей после некоторых заболеваний, хирургических операций и травм, постоянно увеличивается. В результате установления иммуномодуляторных свойств мультипотентных стромальных клеток (МСК), клеточная терапия постепенно начала переходить с регенеративной медицины на коррекцию иммунных нарушений. МСК являются перспективным методом лечения очень многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Причем снижается активность не только иммунной воспалительной реакции, но и острого воспалительного процесса. В связи с вышеизложенным методом световой микроскопии изучали особенности воспалительного процесса, сопровождающего лигирование магистральной вены поливолоконным плетеным шовным материалом «Викрил» у 224 крыс-самцов линии Wag, после инъекции аутологичных МСК. Было обнаружено, что диффузная лейкоцитарная инфильтрация тканей с преобладанием лимфоцитов и макрофагов у животных после моделирования острой локальной непроходимости магистральной вены сначала, наиболее вероятно, обусловлена хирургическим вмешательством. Однако, даже спустя 5 недель после операции в тканях присутствовали достаточно объемные остатки «абсорбируемого» шовного материала (Викрил), использованного для перевязки бедренной вены. Фрагменты полифиламентной нити были инкапсулированы, более мелкие ее волокна были также окружены соединительной тканью с большим числом макрофагов, в том числе и многоядерных форм. Фагоциты вместе с фибробластами окутывали отдельные филаменты нити, отдаляя их друг от друга, таким образом разволокняя нить. Присутствие в тканях после операций на сосудах медленно абсорбируемого шовного материала служит основной причиной развития длительного асептического гранулематозного воспаления. Нормализация содержания тканевых

лейкоцитов после введения МСК в условиях лигирования бедренной вены происходила через 3 нед, тогда как без применения клеточных технологий число лейкоцитов в ткани нормализовалось только через 4 нед. Следует отметить, что введение МСК приводило к уменьшению выраженности лейкоцитарной инфильтрации в тканях уже через 1 нед в 4,8 раза, через 2 нед этот показатель был уменьшен в 3,6 раза. Сделано заключение, что обнаруженное снижение активности воспалительного процесса, в первую очередь, обусловлено иммуномодуляторным действием введенных МСК.

### **РАЗРАБОТКА НАНОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Рагимов Р.М.\*, Абдуллаева Н.М.

*Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала*

\*e-mail: razinragimov@mail.ru, cacal@yandex.ru

Известно, что наноматериалы на основе оксида титана, полученные методом атомно-слоевого осаждения (АСО), обладают хорошей совместимостью с биологическими тканями и проявляют антибактериальные свойства, так как способны генерировать супероксид  $O_2^-$ , гидроксильный радикал ( $OH^-$ ) и ионы водорода ( $H^+$ ). Однако, фотокаталитическая активность оксида титана без ультрафиолетового облучения (УФО) низкая и для усиления используется его легирование.

Цель работы: разработка методом АСО и апробация биосовместимых нанопокровов с антибактериальными свойствами на основе оксидов титана и ванадия на медицинских инструментах и материалах.

АСО представляет собой парофазный процесс, состоящий из упорядоченной серии химических реакций, в результате которых получают однородные покрытия. Наноразмерная модификация поверхности сводит к минимуму возможность потери других ключевых качеств покрываемых материалов и придает им новые свойства.

Вектор развития нанотехнологий в медицине на базе Дагестанского государственного медицинского университета направлен на использование АСО-технологий в реализации научно-прикладных исследований и разработке по данному направлению: биопсионных игл улучшенной ультразвуковой видимости; грыжевых сеток с антибактериальными и биосовместимыми свойствами; антибактериальных нанопокровов для дверных ручек; хирургических, в том числе специализированных и стерильных масок, обладающих высокой степенью антибактериальной и противовирусной защиты; нанопокровов функционализированных фильтров для ИВЛ аппаратов; фильтров для очистки питьевой и сточных вод от биологических загрязнителей.

В рамках данного научного исследования получены патенты РФ на изобретения: «Способ улучшения функциональных свойств сетчатых имплантов для пластики грыжевых дефектов», № 2756124 от 28.09.2021; «Способ улучшения экзогенных свойств игл для прицельной пункционной и аспирационной биопсии», № 2763819 от 12.01.2022 и «Способ придания антибактериальных свойств дверным ручкам», № 2791214 от 06.03.2023, а также поданы заявки на получение патентов РФ на хирургические маски и фильтры.

Высокая эффективность разработанных нанопокровов на грыжевых сетках экспериментально подтверждены путем имплантации их лабораторным крысам и кроликам и последующим изучением состояния гистологических препаратов под микроскопом, биопсионных игл – визуализации их с помощью УЗИ, дверных ручек и фильтров – микробиологическим исследованием посевов смывов на питательные среды.

### **ДЕФИЦИТ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ НА РАННИХ СТАДИЯХ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНЫХ МАРКЕРОВ**

Рябчикова Н.А.<sup>1,2\*</sup>, Базиян Б.Х.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Центр научных исследований ООО «АлПаркДем» Сколково, г. Москва*

<sup>2</sup>*МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: nat@guesstest.ru

Когнитивные расстройства и нарушения двигательной активности, являются проявлениями болезни Паркинсона (БП). Появляется возможность выявить пациентов со сниженной познавательной способностью и использовать это как один из продромальных маркеров. Данные показывают, что вероятностное прогнозирование как одна из форм когнитивных процессов тесно взаимосвязана с саккадической деятельностью мозга. Используемая нами психологическая методика «Прогнозис 2.5» позволяет определять когнитивные нарушения уже на ранних стадиях БП, которые не всегда обнаруживаются другими методами. Проводится сравнительный спектральный анализ и картирование этих участков мозга. Результаты, полученные при исследовании здоровых испытуемых, сопоставляются с аналогичными, полученными на здоровых испытуемых из группы риска. Ранние стадии БП определяются по способности к прогнозированию при сравнении числа саккадических движений глаз пациентов и здоровых испытуемых одного возраста. Мы использовали три методики: электрофизиологический (регистрация ЭЭГ показателей), психологический (тестирование) и анализ клинического материала. В обеих группах проводилась непрерывная регистрация саккадических движений глаз методом электроокулографии в различных состояниях: от спокойного бодрствования до выполнения когнитивных заданий нарастающей сложности, позволяющей оценить уровень вни-

мания и памяти у взрослых испытуемых. При выполнении когнитивных заданий среднее число саккад/с у пациентов увеличивалось, но в меньшей степени, чем в группе здоровых испытуемых и по мере усложнения заданий даже слегка уменьшалось. Результаты при выполнении заданий здоровыми испытуемыми достоверно отличались (критерий Шапирко-Уилка) от таковых у пациентов (прогнозирование –  $p=0.01$ , воспроизведение  $p=0.00$ ). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что существует зависимость между возникновением когнитивных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона и изменением количества саккад по сравнению с здоровыми испытуемыми, что может служить дополнительным диагностическим маркером предклинической стадии болезни Паркинсона.

*Финансовая поддержка: Центр научных исследований «Сколково».*

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПОРТАТИВНОГО ГЕНЕРАТОРА НАНОСЕКУНДНЫХ МИКРОВОЛНОВЫХ ИМПУЛЬСОВ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ**

Самойлова А. В.<sup>1,2\*</sup>, Гостюхина А. А.<sup>1,3</sup>, Большаков М. А.<sup>1,2</sup>, Кутенков О. П.<sup>1</sup>, Зайцев К. В.<sup>3</sup>, Дорошенко О. С.<sup>2,3</sup>, Ростов В. В.,<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск*

<sup>2</sup>*Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск*

<sup>3</sup>*Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства, Московская обл., д. Голубое*

\*e-mail: kereya21@mail.ru

Ожоговая рана является широко распространенным видом травм, представляя медицинскую и социально-экономическую проблему. Поиск эффективных подходов, ускоряющих заживление ожогов является актуальным. Предпринимаются попытки в разработке методов стимуляции регенерации кожных ран, к ним может относиться способ коррекции микроволновым излучением с импульсами наносекундной длительности. Он является перспективным, поскольку известно о способности наносекундных микроволновых импульсов (НМИ) стимулировать репаративную регенерацию полнослойной кожной раны в эксперименте.

С помощью модели ожоговой травмы проводился анализ эффектов стимуляции заживления ран у лабораторных крыс с помощью микроволнового излучения с импульсами наносекундной длительности. Термические ожоги моделировались по стандартной методике с помощью разогретого до 100 °С металлического стержня. В качестве источника НМИ использовался лабораторный генератор на основе магнетрона МИ-505 (Россия). Экспериментальные животные случайным образом разделялись на группы по 10 особей в каждой. Контрольная группа включала крыс, которые после моделирования термического ожога содержались в стандартных условиях вивария, не подвергаясь никаким воздействиям. Опытную группу составили крысы, после моделирования ожогов подвергшиеся однократному в течение 4-х дней локальному в области раны воздействию НМИ с интенсивностью 140 Вт/см<sup>2</sup>, при частоте повторения импульсов 8 Гц. Наблюдение за процессом регенерации ран осуществляли в динамике с регистрацией всех стадий вплоть до полного заживления. Исследование проводили в соответствии с этическими нормами работы с лабораторными животными (ETS № 123, 2007).

Полученные данные позволили установить стимуляцию процесса заживления ожоговых травм в опытной группе после воздействия НМИ. Площадь ожоговых ран статистически значимо уменьшалась относительно контроля с 19 суток после моделирования травмы. Полное заживление всех ожогов в опытной группе регистрировали к 28 суткам. Гистологический анализ подтвердил визуальный контроль ран в динамике заживления. Существенным результатом оказалось практически полное отсутствие рубцевания в опытной группе. Восстановление кожи без посттравматических рубцов является перспективой появления такой технологии в косметологической и терапевтической практике. Использование наносекундных микроволновых импульсов может стать необременительной уникальной серией процедур и найти широкое применение в задачах регенеративной медицины, в частности, для ранозаживления.

### **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА**

Тарасова И. В.\*, Тарасов Р. С., Сырова И. Д., Соснина А. С., Куприянова Д. С., Трубникова О. А., Ганюков В. И.

*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово*

\*e-mail: iriz78@mail.ru

Малоинвазивные вмешательства, такие как транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), показывают преимущества перед открытой хирургией у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Безопасность вмешательства для состояния функций головного мозга можно оценить с помощью современных нейрофизиологических методов. Целью работы явилось изучение нейрофизиологических показателей пациентов, перенесших ТИАК.

Обследовано 30 пациентов (26 женщин), медиана возраста 75 лет. Всем пациентам за 1-2 дня до вмешательства и на 5-7-е сутки после ТИАК проводилось нейрофизиологическое обследование с использованием Монреальской

шкалы когнитивной дисфункции (MoCA), компьютеризированного тестирования функций внимания, кратковременной памяти, психомоторной скорости и исполнительных функций с определением послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), а также цифровой электроэнцефалографии (ЭЭГ).

При проведении ТИАК у 90 % пациентов использовались самораскрывающиеся протезы (Acurate, EvolutR, Portico). Большинство пациентов (n=29) оперировались с использованием локальной анестезии. В период наблюдения после ТИАК не отмечено неблагоприятных кардиоваскулярных событий. При этом ПОКД выявлена у 80 % пациентов (n=24), ухудшение исполнительных функций наблюдалось у 26 (87 %) пациентов. Комбинация снижения исполнительных функций и кратковременной памяти – у 18 (60 %). По данным ЭЭГ пациенты демонстрировали увеличение показателей мощности биопотенциалов тета (4-8 Гц) и низкочастотной альфа-активности (8-10 Гц) после проведения ТИАК по сравнению с предоперационным уровнем, что может свидетельствовать о разобщении корково-подкорковых взаимодействий.

Несмотря на удовлетворительные клинические результаты ТИАК выявлена высокая частота ПОКД с преимущественным ухудшением исполнительных функций и кратковременной памяти, а также увеличение медленноволновой ЭЭГ-активности. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения особенностей работы мозга под воздействием факторов, сопровождающих ТИАК, и повышения ее безопасности для когнитивного функционирования пациентов.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках поискового научного исследования «Эндоваскулярные, гибридные, экстракорпоральные технологии профилактики и лечения патологии сердца и сосудов в кардиохирургии» № 0419-2023-0002.*

### **СТРУКТУРНЫЕ БЕЛКИ ДЕЛЬТА-ВАРИАНТА SARS COV-2: ГОМОЛОГИЯ С ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМИ БАКТЕРИЯМИ**

Хавинсон В. Х., Марьянович А. Т.\* , Кормилец Д. Ю.

<sup>1</sup>Физиологический институт им. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: atm52@mail.ru

Способность SARS CoV-2 к эвазии (иммунному уклонению) можно считать общепризнанной. Гомология белков коронавируса и человека может быть одним из механизмов эвазии. Дельта-вариант, скорее всего, имеет структурные особенности, которые объясняют его специфические качества. Цель нашего исследования – выяснить, изменяют ли мутации в структурных белках дельта-варианта его гомологию с белками присутствующими в организме человека, т. е. человеческими, бактериальными и диетическими. Используя инструменты биоинформатики, мы обнаружили гомологию на уровне гептамеров между структурными белками дельта-варианта и белками человека, а также белками некоторых условно-патогенных бактерий верхних дыхательных путей, легких и кишечника. Дельта-вариант шипового (S) и мембранного (M) белков имеют большое количество гомологичных соответствий с переносимыми белками, причем наибольшее количество – у мутации S: Δ156,157; R158G. Причина, по которой SARS CoV-2 дельта-вариант имеет специфические характеристики, наиболее важной из которых является повышенная летальность, вероятнее всего, кроется в мутации S-белка в позициях 156-158.

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АМБЛИОПИИ: РАЗМЫВАНИЕ ГРАНИЦ МЕЖДУ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

Хаценко И. Е.<sup>1\*</sup>, Рожкова Г. И.<sup>2</sup>, Грачева М. А.<sup>2</sup>, Салмаси Ж. М.<sup>3</sup>, Балашова Л. М.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup>НП Международный научно-практический центр пролиферации тканей, г. Москва

\*e-mail: 14-06-60@mail.ru

Традиционно амблиопию считают функциональным нарушением зрения, связанным с расстройствами мозговых механизмов при отсутствии органической патологии по данным стандартного офтальмологического обследования. Однако совершенствование офтальмологического инструментария, научный прогресс в понимании механизмов зрения и накопление клинического опыта приводят к тому, что при амблиопии оказывается возможным выявлять ранее недоступные для обнаружения аномалии, как на уровне глаза, так и в мозговых отделах зрительной системы. Возникает вопрос: корректно ли говорить об отсутствии при амблиопии органической патологии? Целью проведенного исследования был анализ экспериментальных и клинических работ по изучению механизмов и лечению амблиопии для более точного описания патогенеза этого заболевания и обоснования стра-

тегий лечения. Первые работы, показавшие наличие специфических изменений в зрительных зонах коры мозга при искусственно вызванной амблиопии у кошек и обезьян в условиях зрительной депривации и косоглазия были опубликованы ещё в 60-х гг. прошлого века. К настоящему моменту соответствующие изменения зарегистрированы разными методами и многими авторами, в частности при помощи магнитно-резонансной томографии с воксельной морфометрией (MRT+VBM) и функционального магнитно-резонансного имиджинга (fMRI) (Xiao et al., 2007; Joly, Frankó, 2014; Wang, Liu, 2023). Современные методы позволяют обнаружить такие изменения при амблиопии, о которых не высказывалось никаких предположений, и свидетельствуют о большей глубине и глобальности этого заболевания, чем это представлялось ранее. Целенаправленный анализ литературы и результатов собственных исследований показал, что имеющиеся определения и описания амблиопии не вполне корректны, требуют уточнений и доработки. Совокупность полученных данных указывает на то, что при амблиопии во всех случаях присутствуют как функциональные, так и органические нарушения, причём провести чёткую границу между ними иногда проблематично. Эти нарушения могут быть обнаружены на разных уровнях – от микроструктурного до когнитивного, что делает актуальной задачу систематически обновлять конкретный набор процедур обследования пациента всеми доступными средствами, чтобы совершенствовать дифференциальную диагностику и индивидуально оптимизировать лечение. Параллельно нужно решать сложный вопрос о более точном определении самого понятия «амблиопия».

## Постерная секция: Клиническая физиология

### ВЛИЯНИЕ БЛОКИРОВАНИЯ P2Y<sub>12</sub> РЕЦЕПТОРОВ НА РЕПАРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

Александрова А. Д.<sup>1,2\*</sup>, Антропова И. П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ,  
г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

\*e-mail: anastasia.nikanorova@yandex.ru

**Введение.** Важную роль в регенераторных процессах имеют тромбоциты. Антиагрегант клопидогрел селективно и необратимо блокирует P2Y<sub>12</sub> рецепторы, играющие ключевую роль в процессе активации и агрегации. **Целью работы** стало изучение влияния отрицательного праймирования тромбоцитов путем блокирования P2Y<sub>12</sub> рецепторов на процесс репаративной регенерации.

**Методы исследования.** 30 нелинейных белых крыс в возрасте 6 месяцев были разделены на 2 равные группы: опытную и контрольную. Опытным животным блокирование P2Y<sub>12</sub>-рецепторов проводили антиагрегантным препаратом клопидогрелем (в дозировке 30 мг/кг веса) перорально, в течение 7 суток до операции и в течение 10 недель после хирургического вмешательства. Животным контрольной группы введение препарата не предусматривалось. Модель хирургической травмы кости – сквозное круглое отверстие бедренной кости, диаметр 2мм. Животные опытной и контрольной групп выводились из эксперимента перед операцией (без операции), через 4 и 10 недель после операции (по 5 животных в каждый срок). Определяли тромбоцитарные показатели с использованием гематологического анализатора и параметры АДФ-индуцированной агрегации. Для гистологического анализа образцы бедренных костей декальцинировали, окрашивали гематоксилин-эозином и изучали под увеличением x200. При статистической обработке использовали непараметрические критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса.

**Результаты.** В опытной группе животных блокирование P2Y<sub>12</sub>-рецепторов клопидогрелем приводило к существенному снижению АДФ-индуцированной агрегации по сравнению с контрольной группой. В то же время уровень тромбоцитов у крыс опытной группы был существенно выше, чем у контрольных животных как до, так и после операции, что можно объяснить компенсаторным повышением количества кровяных пластинок на фоне их функциональной недостаточности.

При гистологическом анализе костной ткани контрольных животных через 10 недель после операции была обнаружена морфологическая картина, аналогичная таковой у неоперированных животных, что свидетельствует о полной качественной регенерации. У опытных животных на фоне введения клопидогрела была обнаружена замедленная регенерация в сравнении с контролем как через 4, так и через 10 недель.

**Заключение.** Блокирование рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов клопидогрелем повышает количество тромбоцитов, но снижает их функциональную активность и замедляет процесс репаративного остеогенеза.

## МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ДАБ-19 НА АМРА-РЕЦЕПТОРЫ

Дронь М. Ю.<sup>1\*</sup>, Барыгин О. И.<sup>1</sup>, Мальцев Д. В.<sup>2</sup>, Диваева Л. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону

\*e-mail: neuro.mike@yahoo.com

**Введение.** Глутаминовая кислота является центральным возбуждающим медиатором нервной системы человека. Чрезмерная активация глутаматергических синапсов может привести к гибели нейронов вследствие эксайтотоксичности, которая, наряду с NMDA-рецепторами, также реализуется и за счёт  $Ca^{2+}$ -проницаемых АМРА-рецепторов. В настоящее время известно о прямой вовлеченности  $Ca^{2+}$ -проницаемых АМРА-рецепторов в патогенез эпилепсии и ряда других нейродегенеративных заболеваний. Ингибирование работы ионотропных глутаматных рецепторов фармакологическими агентами снижает эксайтотоксичность, в связи с чем соединение ДАБ-19 было проверено на способность блокировать  $Ca^{2+}$ -проницаемые и  $Ca^{2+}$ -непроницаемые АМРА-рецепторы *in vitro*.

**Методы исследования.** Эксперименты проводились с использованием метода фиксации потенциала на изолированных нейронах мозга крыс линии Вистар. В качестве агониста был использован каинат в концентрации 100  $\mu$ M. Путём вибродиссоциации выделялись пирамидальные нейроны зоны СА1 гиппокампа для исследования  $Ca^{2+}$ -непроницаемых (КН) АМРА-рецепторов, и гигантские холинергические интернейроны стриатума для исследования  $Ca^{2+}$ -проницаемых (КП) АМРА-рецепторов

**Результаты.** Проведённые эксперименты показали выраженную ингибирующую активность ДАБ-19 как антагониста АМРА-рецепторов. Величины ИК50 составили  $15,4 \pm 1,4$  и  $4,7 \pm 0,8$   $\mu$ M для КН- и КП-АМРА-рецепторов соответственно. Действие ДАБ-19 на КП-АМРА-рецепторы, в отличие от КН-АМРА рецепторов, является потенциал-зависимым; дальнейшие эксперименты показали, что ДАБ-19, действуя потенциал-зависимо, способен оставаться в поре закрытого канала КП-АМРА. Аппликация ДАБ-19 в концентрации 100  $\mu$ M на закрытые КН и КП АМРА-рецепторы позволила выявить еще один механизм действия, заключающийся в негативной аллостерической модуляции данных ионных каналов. В результате теста, проведенного с использованием позитивного аллостерического модулятора КН-АМРАР циклотиазида в концентрации 100  $\mu$ M, было выяснено, что ДАБ-19 в концентрации 50  $\mu$ M влияет на процесс десенситизации рецептора, увеличивая  $\tau$  блокады.

**Заключение.** ДАБ-19 – низкоселективный антагонист ионотропных глутаматных рецепторов. Наличие нескольких механизмов действия в совокупности с его эффективностью в низкомикромолярном диапазоне концентраций позволяет рассматривать это соединение как перспективный прототип лекарственного средства для клинической медицины.

*Финансовая поддержка: Работа поддержана средствами Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости»»).*

## ТРЕВОЖНОЕ И ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ВОСПАЛЕНИЯ И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Комышева Н. П.\*, Шишкина Г. Т., Баннова А. В., Дыгало Н. Н.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

\*e-mail: agarina93@gmail.com

Серотонинергические (5-НТ) антидепрессанты недостаточно эффективны, побуждая к поиску новых действенных средств. Депрессивные и тревожные расстройства часто ассоциируются с активацией воспаления, что делает актуальным анализ влияния противовоспалительных препаратов на проявление этих патологий. В работе на модели воспаления, индуцированного у взрослых крыс внутрибрюшинным введением липополисахарида (ЛПС), оценивали поведенческие эффекты антибиотика доксициклина (ДОКС), характеризующегося противовоспалительными свойствами, а также лития хлорида (LiCl), который, помимо умеренного влияния на воспаление, изменяет активность 5-НТ системы. Повторные введения ЛПС (500 мкг/кг; 1 раз в 2 дня; 14 дней) снижали прирост веса тела, на который не влияли совместное введение ДОКС или LiCl. На индукцию воспаления указывало увеличение веса селезенки и активация микроглии, ослаблявшиеся совместным с ЛПС в течение 14 дней введением ДОКС, но не LiCl. Введение ЛПС, в зависимости от продолжительности воздействия, оказывало угнетающее влияние на двигательную активность животных, а также провоцировало тревожное и депрессивно-подобное поведение. Пути, которыми ЛПС индуцировало тревожность, включало увеличение уровня белка ММР-9 в миндалине, однако это увеличение не корректировалось введением ни одного из исследуемых препаратов. Ослабление вызванного ЛПС угнетения двигательной активности и повышения тревожности совместным в течение 14 дней введением ДОКС, но не

LiCl, было связано с подавлением активации как периферического, так и центрального воспаления. Умеренное антидепрессивно-подобное действие ДОКС, обнаруженное после 7 дней введения в тесте Порсолта у животных без ЛПС и по ослаблению после 14 дней введения индуцированной ЛПС ангедонии, было ассоциировано с повышением экспрессии анти-апоптозного белка Bcl-xL в мозге. В отличие от ДОКС, LiCl оказывал антидепрессивное действие лишь на животных без ЛПС, что, по-видимому, связано с активацией 5-НТ нейротрансмиссии, которая блокировалась в условиях индуцированного воспаления, предотвращая в этих условиях антидепрессивное действие. В целом представленные данные указывают на потенциальную возможность использования противовоспалительных препаратов в качестве нового подхода к ослаблению тревожности и депрессии. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования механизмов действия этих препаратов, а также путей реализации их эффектов в условиях воспаления.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 20-64-47013.*

### **ОЦЕНКА ЖЕВАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ**

Косолапова И. В. \*, Дорохов Е. В., Коваленко М. Э., Ипполитов Ю. А.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, г. Воронеж*

\*e-mail: ikosolapowa@yandex.ru

**Введение.** В период активного роста у детей происходит значительная перестройка функциональных механизмов челюстно-лицевой области. Этот процесс включает изменения в прикусе, перераспределение функциональной нагрузки между различными группами жевательных мышц, а также адаптацию модели жевательного акта к возникающим изменениям. Отсутствие необходимой коррекции в случае нарушений жевательной функции может вести к появлению аномалий зубочелюстной системы (Персин, 2020).

**Цель:** динамическая оценка жевательной функции у детей с физиологической окклюзией.

**Материалы и методы исследования.** В ходе исследования было проанализировано состояние 42 пациентов Воронежской детской стоматологической поликлиники № 2 в возрасте от 6 до 12 лет с физиологической окклюзией без ортодонтической коррекции в анамнезе. Проводилась оценка параметров жевательной функции каждые 3 месяца на протяжении полугодия. Для статистического анализа использовались программные средства IBM SPSS Statistics 20 и StatTech v. 1.2.0.

**Результаты.** При динамической оценке жевательной функции у детей с физиологической окклюзией были обнаружены следующие особенности: колеблющаяся средняя амплитуда биоэлектрической активности височных и надподъязычных мышц, что может быть связано с нормальной физиологической перестройкой зубочелюстной системы в процессе естественной смены прикуса или с присутствием скрытых функциональных нарушений в работе мышц; увеличение числа пациентов с нарушением миодинамического равновесия височных мышц на 42,9% и надподъязычных мышц на 40,5% ( $p < 0,001$ ) через 6 месяцев, что указывает на наличие скрытой компенсаторной реакции на уже существующие отклонения; снижение коэффициента асимметрии тонуса собственно жевательных мышц через 6 месяцев на 0,11 ед. ( $p = 0,021$ ), снижение суммарной площади окклюзионных контактов на 2 мм2 ( $p = 0,037$ ) через 6 месяцев, что может быть связано как с физиологической сменой зубов, так и с функциональными нарушениями жевательного аппарата.

**Заключение.** Проведенный анализ динамики изменений жевательной функции у детей с физиологической окклюзией в течение полугодия показал увеличение доли детей с нарушением миодинамического равновесия височных и надподъязычных мышц, что указывает на наличие скрытой компенсаторной реакции на уже существующие отклонения. Полученные данные могут быть использованы для разработки индивидуальных подходов к профилактике и коррекции нарушений жевательной функции у детей.

*Финансовая поддержка: грант № 15418ГУ/2020 конкурса «УМНИК», грант № 091-11-2022-1374 Всероссийского конкурса молодежных проектов среди физических лиц.*

### **СВЯЗЬ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ С ИЗМЕНЕННЫМ СОСТАВОМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ**

Мацулевич А. В.<sup>1\*</sup>, Мухин В. Н.<sup>1</sup>, Мацулевич Н. Н.<sup>1</sup>, Негорева И. Г.<sup>2</sup>, Бисага Г. Н.<sup>3</sup>, Абдурасулова И. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: cat\_fly@bk.ru

Рассеянный склероз (РС) – аутоиммунное, нейродегенеративное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), приводящее к ранней инвалидизации трудоспособного населения. Наряду с неврологическими симптомами и расстройствами функций ЖКТ в клинической картине заболевания отмечаются психоэмоциональные нарушения,



которые могут быть связаны с изменённым составом (дисбиозом) кишечной микробиоты (КМ).

**Цель исследования** – оценить выраженность психоэмоциональных нарушений у пациентов с РС при разном количественном содержании отдельных представителей КМ.

**Методы исследования.** В исследовании приняло участие 139 пациентов с РС и длительностью заболевания  $10,04 \pm 0,7$  лет. Для оценки психоэмоционального состояния пациентов были использованы стандартные методики определения депрессии, тревожности, астении и доминирующего психического состояния. Состав микробиоты определяли в образцах фекалий методом ПЦР в режиме реального времени с набором «Колонофлор» (ООО «АльфаЛаб»).

**Результаты.** Исследование показало наличие у пациентов с РС повышенной тревожности (у 84,2%), депрессии (54%), астении (52%), которые были связаны с изменённым составом кишечной микробиоты. Так, повышение уровня тревожности и эмоциональной напряженности коррелировало с уменьшением численности *Bacteroides thetaiotaomicron* ( $r = -0.7$ ) и увеличением – *Proteus spp.* ( $r = 0.88$ ). Уровень депрессии был связан с увеличением численности *Bifidobacterium* ( $r = 0.83$ ), а также наличием *Proteus vulg.* ( $r = 0.83$ ) и атипичных форм *E. coli* ( $r = 0.82$ ) на фоне уменьшения численности *Faecalibacterium prausnitzii* ( $r = -0.75$ ). При этом увеличение патогенных *Clostridium* (*C. difficile*, *C. perfringence*) и *Proteus vulg.* при уменьшенном уровне *F. prausnitzii* приводило к развитию симптомов астении и утомляемости. Пациенты с высоким уровнем *F. prausnitzii* отмечали повышенную работоспособность и имели устойчивый эмоциональный фон, а наличие грибов рода *Candida* негативно влияло на эти показатели. Таким образом, психоэмоциональные нарушения у пациентов были связаны с увеличением численности патобионтных видов, которые замещали симбиотические бутират-продуцирующие виды. Неожиданным оказалось негативное влияние *Bifidobacterium* на уровень депрессии в нашей когорте пациентов, так как имеются данные о применении пробиотических *Bifidobacterium* для снижения тревожности и депрессии.

**Заключение.** Выявленная связь психоэмоциональных нарушений с уровнем определённых видов кишечных бактерий подтверждает наличие оси кишечник – микробиота – мозг.

## ЕВРАЗИЙСКИЙ ТРЕНД ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ МУЖСКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА В ПОПУЛЯЦИЯХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Осадчук А. В.<sup>1\*</sup>, Васильев Г. В.<sup>1</sup>, Колмыков С. К.<sup>1</sup>, Иванов М. К.<sup>2</sup>, Прасолова М. А.<sup>2</sup>, Клещев М. А.<sup>1</sup>,  
Осадчук Л. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

<sup>2</sup>АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск

\*e-mail: osadchuk@bionet.nsc.ru

Глобальный тренд снижения репродуктивного потенциала мужского населения, наблюдаемый во многих странах мира, в том числе и в России, ставит задачу широкого скрининга потенциальной мужской фертильности и выяснения ее эколого-генетических механизмов. Мы представляем здесь первое российское исследование, демонстрирующее евразийский тренд меридианной изменчивости как сперматогенной функции, так и ассоциированных с ней генетических маркеров. Исследование проводилось на молодых мужчинах из общей популяции ( $n = 1899$ ), рекрутированных в шести городах: Минске, Архангельске, Новосибирске, Кемерово, Улан-Удэ и Якутске, включая мужчин трех наиболее представительных этнических групп: славян, бурят и якутов ( $n = 1498$ ). У каждого добровольца оценивали спермограмму, уровень репродуктивных гормонов и три типа генетических маркеров: 12 микроделетий AZF локуса Y-хромосомы, SNP-маркеров трех генов, ассоциированных со сперматогенезом и ранее идентифицированных нами с помощью полно-экзомного (WES) анализа, а также степени экспансии CAG-повторов в гене *AR* андрогенового рецептора.

По всем сперматогенным и гормональным признакам выявлены существенные региональные различия. Последующий регрессионный анализ продемонстрировал высокодостоверный меридианный координированный градиент, проявляющийся в градуальном повышении всех сперматогенных признаков в западном направлении и компенсаторном повышении уровней гонадотропных гормонов в обратном направлении. Установленный евразийский тренд может быть обусловлен климатоэкологическим дискомфортом в восточных регионах, а также этническими факторами.

По частотам пяти генетических маркеров ослабленного сперматогенеза – b2/b3 микроделетиям AZF района Y-хромосомы, длине CAG-повторов в гене *AR* и трем SNP-маркерам rs6971091 гена FAM71F1, rs557806 гена PPP1R15A и rs4844247 гена TEX11 – наблюдались четкие высокодостоверные межэтнические различия и ассоциация с показателями сперматогенеза. Повышенные популяционные частоты всех пяти маркеров ослабленного сперматогенеза наблюдались у восточных этносов – бурят и якутов, что может быть одной из генетических причин сниженной мужской фертильности у этих этносов по сравнению со славянами и обнаруженного нами евразийского тренда мужского репродуктивного потенциала.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 19-15-00075-П.

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ОРГАНИЗМА, ПРИВОДЯЩИЕ К ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССАМ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (COVID-19)

Сайдалиходжаева С. З.\*

*Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан*

\*e-mail: sayora60@mail.ru

**Введение.** 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения классифицировала корона вирус тяжело-го остроого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) как пандемию. Пандемия COVID-19 повлияла на население мира, приведя к социальным, экономическим, экологическим и медицинским изменениям. Одним из последствий перенесенной коронавирусной инфекции является изменение массы тела.

**Методы исследования.** Антропометрические измерения тела были проведены у 57 студентов 2 и 3-го курса ТМА, перенесших изучаемое нами заболевание, на кафедре «Нормальной и патологической физиологии». Средний возраст обследованных юношей (n=39) составил 23,6±1,2 г. и девушек (n=18) – 21,3±0,6 г.

**Результаты.** Анализ антропометрических данных показали увеличение массы тела на 5,6±0,57 кг в среднем у 44 обследуемых, из них 36 юношей (6,9±0,84 кг) и 8 девушек (4,3±0,62 кг) соответственно.

При опросе обследуемых было выявлено повышение аппетита у 82,4 % лиц, участвующих в исследовании.

При измерении массы тела у второй половины участников (13 чел.) исследования наблюдалось резкая потеря веса и в среднем составляла 8,1±1,24 кг (юноши – 3 (1,8±0,62 кг); девушки – 10 (9,0±1,33 кг) соответственно.

Участники исследования, имевшие потерю веса, жаловались на гиподинамический образ жизни, по сравнению с периодом до инфицирования. При наблюдении в этой группе мы наблюдали вялые и медленные движения в сравнении с предыдущей. У студентов с потерей веса после выздоровления при опросе выяснилось состояние тревожности у 9 человек из 13, бессонница наблюдалась у 10 обследуемых 2ой группы и у 5 обследуемых с избыточной массой тела.

Также, как и в 1 группе так и в этой группе участники жаловались на одышку 11 человек, из них юноши – 3 чел. и 8 девушек.

**Заключение.** При анкетировании было выявлено отягощающий процесс дыхания у 43 участников, которое объясняется проявлением отложения жировой ткани в средостении приводящая к ограничению подвижности легких. Трактуются это тем, что при резком наборе массы тела вокруг ребер при отложении жира снижается податливость стенок грудной клетки, что является затруднительным процессом увеличения объема грудной клетки на вдохе. Таким образом исследования, проведенные нами, показали физиологические нарушения организма, приводящие к патологическим процессам дыхательной системы.

## СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 ТИПА И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 1 ТИПА У ЖЕНЩИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Санникович А. Д.\*, Чепурнова Н. С., Мирзоян К. В., Яшанин А. В.

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Владивосток*

\*e-mail: asanikovich@list.ru

Старение является сложным, многокомпонентным процессом, регулируемым генетическими, эндогенными и экзогенными факторами. Многочисленные исследования подтверждают факт вовлеченности матриксных металлопротеиназ (ММП) в развитие как физиологических, так и патологических процессов, в том числе старения. ММП-1 – коллагеназа 1 типа, основным субстратом которой является спиральный фибриллярный коллаген I, II и III типов, оказывает влияние на ремоделирование сосудов (Маркелова и соавт., 2016). Регулирует ее протеолитическую активность тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1). Проанализировав имеющийся научный задел об уровне ММП-1 и ТИМП-1 у здоровых женщин разного возраста, нами был обнаружен дефицит информации, опубликованные статьи не давали полного представления об изучаемом вопросе.

**Целью** исследования явилось изучение уровней ММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке крови практически здоровых женщин разного возраста.

**Материалы и методы исследования.** Было проведено обследование 120 практически здоровых женщин, которые были распределены на 2 возрастные группы (согласно классификации ВОЗ): 44-59 лет (60 человек) и 60-74 года (60 человек). Уровни ММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке крови исследовали методом твердофазного иммуноферментного анализа (нг/мл). Статистическую обработку данных проводили с помощью аналитического программного обеспечения IBM SPSS Statistics, V. 22.0. Для выявления взаимосвязи между переменными был использован коэффициент корреляции рангов Спирмена. Объем выполненных исследований позволял оценивать результаты с достоверностью 95-99 % статистических методов.

**Результаты исследования и обсуждения.** Уровень ММП-1 в группе женщин среднего возраста был достоверно ниже (1,19 нг/мл, p<0,05) в сравнении с группой женщин пожилого возраста (1,89 нг/мл). Значения ТИМП-1 также

в группе женщин от 45-59 лет были ниже (135,4 нг/мл,  $p < 0,01$ ) против значений TIMP-1 женщин в возрасте 60-74 лет (158,8 нг/мл). Выявлены корреляции средней силы между уровнем MMP-1 и TIMP-1 как в группе женщин среднего возраста ( $r = 0,515$ ,  $p = 0,001$ ), так и в группе женщин пожилого возраста ( $r = 0,488$ ,  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** У женщин среднего возраста процессы системы протеолиз/антипротеолиз менее интенсивные, нежели у женщин пожилого возраста. Это, по-видимому, связано с менее значительной воспалительной стимуляцией эндотелия в среднем возрасте и активным эстрогеновым фоном.

### **ОЦЕНКА ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФАГОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ ТЮМЕНИ**

Турбасова Н. В.<sup>1\*</sup>, Чистякова Е. С.<sup>1</sup>, Ахмеджанова А. Р.<sup>1</sup>, Яснова Ю. А.<sup>2</sup>, Елифанов А. В.<sup>1</sup>, Лепунова О. Н.<sup>1</sup>, Ральченко И. В.<sup>1</sup>, Шалабодов А. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тюменский государственный университет, Институт биологии, г. Тюмень

<sup>2</sup>Центр аллергии и астмы «Парацельс», г. Тюмень

\*e-mail: n.v.turbasova@utmn.ru

По данным ВОЗ астма считается одним из лидеров среди заболеваний дыхательных путей и входит в число распространенных патологий у детей. Известно, что в механизме развития бронхиальной астмы (БА) значение имеет степень изменения процесса фагоцитоза (Ляпина и соавт., 2018). Свои главные эффекторные функции фагоциты реализуют через воспалительный процесс (Повзун, 2018). Кроме того, отсутствие в доступной научной литературе информации о результатах использования лейкоцитарных индексов (ЛИ) у больных БА детей для определения наличия и степени тяжести неспецифического воспаления, нарушений иммунологической реактивности и эндогенной интоксикации в целях выбора тактики лечебных мероприятий определило актуальность настоящего исследования.

Исследование проведено на базе Центра аллергии и астмы «Парацельс» г. Тюмени. Обследовано 18 мальчиков и 15 девочек в возрасте от 4 до 7 лет с установленным диагнозом БА. Определение числа лейкоцитов в венозной крови проводили с использованием автоматического гематологического анализатора SYSMEX XS-800i (Япония). Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе. О фагоцитарной и синтетической активности фагоцитов судили по среднему цитохимическому коэффициенту в спонтанном и активированном тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Параметры лейкоцитарных формул и общего количества лейкоцитов использовались для расчета ЛИ. Нормальность распределения параметров оценивали по критерию Шапиро-Уилка. О достоверности различий судили по критерию Манна-Уитни.

Выявлено, что количество лейкоцитов в периферической крови у всех юных пациентов находилось в пределах физиологической нормы. В лейкограмме девочек выявлено снижение числа нейтрофилов и повышение – эозинофилов по сравнению с нормативными значениями и параметрами мальчиков. Оценка ЛИ у детей с бронхиальной астмой выявила наличие эндогенной интоксикации. Высокие значения лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса, лейкоцитарного индекса и индекса алергизации свидетельствуют о наличии аутоинтоксикации, воспалительном процессе, а также о сенсибилизации организма детей к аллергенам. Выявленные параметры спонтанного и индуцированного моноцитарного НСТ-теста у мальчиков находились на уровне физиологической нормы, а у девочек – превышали ее. У девочек подобное повышение моноцитарных НСТ-тестов означает активацию и вовлечение агранулоцитов в процесс фагоцитоза, из-за недостаточного количества главного пула лейкоцитов – нейтрофилов.

### **ИССЛЕДОВАНИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ ЛИНИЙ A549 И ОКР-GS**

Шамова Е. В.<sup>1\*</sup>, Король Ю. Д., Кохан А. Ю.<sup>1</sup>, Шумский В. А.<sup>1</sup>, Лукьяненко Л. М.<sup>1</sup>, Свешникова А. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биофизики и клеточной инженерии НАНБ, г. Минск, Беларусь;

<sup>2</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва

\*e-mail: shamova@tut.by

Известно, что тромбоциты играют важную роль в метастазировании злокачественных опухолей. Одним из механизмов является взаимодействие тромбоцитов с поверхностью опухолевой клетки, попавшей в кровоток и ее «экранирование» от иммунной системы. В данной работе исследовали способность опухолевых клеток рака легкого и рака почки (A549 и ОКР-GS) вызывать активацию тромбоцитов и их агрегацию, а также образовывать гетероагрегаты с тромбоцитами.

Агрегацию тромбоцитов и опухолевых клеток оценивали турбодиметрическим методом. Активацию тромбоцитов исследовали методом проточной цитометрии. Ингибиторный анализ проводили с использованием ингибиторов: генерации тромбина (гепарин), фосфолипазы C (U73122), пуринорецепторов АДФ (MRS-2179, 2MeSAMP), антагониста интегринового рецептора  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 (монофрам), активатора аденилатциклазы (PGI2).

Показано, что внесение в суспензию отмытых тромбоцитов опухолевых клеток A549 или ОКР-GS приводит к двухфазной агрегации тромбоцитов, начинающейся через лаг-период. Агрегация наблюдалась только в присутствии компонентов плазмы крови и ионов кальция, а лаг-период зависел от концентрации опухолевых клеток

и плазмы крови, вносимых в суспензию тромбоцитов. С помощью микроскопического анализа показано образование как гомоагрегатов тромбоцитов, так и гетероагрегатов тромбоцитов с опухолевыми клетками. Известно, что различные типы опухолевых клеток могут секретировать агонисты активации тромбоцитов: аденозиндифосфат, тромбоксан А<sub>2</sub>, а также экспонировать тканевый фактор, который при взаимодействии с компонентами плазмы крови приводит к генерации тромбина. С помощью ингибиторного анализа установлено, что первая стадия агрегации ассоциирована с тромбин-индуцированной активацией и агрегацией тромбоцитов, а вторая стадия – с полимеризацией фибрина и адгезии к фибриновой нити опухолевых клеток и тромбоцитов. Анализ функциональной активности тромбоцитов показал, что опухолевые клетки обеих клеточных линий индуцируют активацию  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, дегрануляцию альфа- и плотных гранул, а также экспонирование фосфатидилсерина на поверхности мембраны тромбоцитов.

В настоящей работе показано, что опухолевые клетки клеточных линий А549 и ОКР-GS при внесении в суспензию тромбоцитов инициируют тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов и их агрегацию, а также полимеризацию фибрина, что в конечном итоге приводит к образованию гетероагрегатов опухолевых клеток с тромбоцитами, адгезированными на фибриновых нитях.

*Финансовая поддержка: грант № Б23РНФ-162; грант Российского научного фонда № 23-45-10039.*

## Симпозиум Регуляция кровообращения: системные и молекулярные механизмы

### ЛЁГочНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ОСЛАБЛЯЕТ АЛЬФА-1-АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ОТВЕТЫ В БОЛЬШОМ КРУГЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Абрамов А. А.<sup>1\*</sup>, Лакомкин В. Л.<sup>1</sup>, Лукошкова Е. В.<sup>1</sup>, Просвирнин А. В.<sup>1</sup>, Кузьмин В. С.<sup>1,2</sup>, Капелько В. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ Кардиологии им. академика Е. И. Чазова, г. Москва

<sup>2</sup>Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: ferk\_88@list.ru

**Введение.** Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – жизнеугрожающая патология, сопровождающаяся подъёмом давления в малом круге кровообращения, его ремоделированием и изменением чувствительности к регуляторным факторам. ЛАГ сопровождается активацией симпатической нервной и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сосудистые реакции большого круга кровообращения в ответ на адренергические воздействия при ЛАГ не исследованы.

**Методы.** Для формирования ЛАГ крысам (Wistar, 350±50 г, 4 мес) вводили монокроталин (МКТ, подкожно, 60 мг/кг).

Регистрировали среднее артериальное давление (САД, порт хронического артериального доступа, Instech Salomon VAB) на фоне двойной автономной блокады (ДАБ, атропин – 1 мг/кг, атенолол – 3 мг/кг) при последовательном болюсном в/в введении агониста  $\alpha$ 1-адренорецепторов фенилэфрина (ФЭ, 2-32 мкг/кг) у бодрствующих контрольных крыс, а также у крыс через 1 сут, 2 и 4 нед после введения МКТ. Регистрацию САД при действии ФЭ повторяли через сутки на фоне в/в инфузии ангиотензина-II (АП II, 1-1,5 мкг/кг/мин). Используя метод аппроксимации с помощью логистической кривой, вычисляли максимальную величину (амплитуду, Амах) изменения САД и наибольшее время полувозвращения САД ( $T_{\Delta\text{САД}1/2}$ ) к исходному уровню у крыс в ответ на введение ФЭ.

**Результаты.** В ответ на ФЭ Амах не менялась у крыс с ЛАГ, тогда как у контрольных животных значимо росла ( $p=0.017$ ;  $n=6$ ) в ходе эксперимента: от 57.4±12.9 до 74.11±775.68±9.8 мм рт ст через 2 и 4 нед. соответственно.

У крыс с ЛАГ через 2 ( $n=6$ ) и 4 нед ( $n=5$ ) после введения МКТ  $T_{\Delta\text{САД}1/2}$  значимо меньше ( $p=0.047$ ;  $p=0.019$ ), чем у контрольных ( $n=6$ ) крыс (2.24±0.68 и 1.32±0.56; 1.67±0.74 и 0.41±0.12 мин для 2 и 4 нед, соответственно). АП II приводит к отложенным изменениям  $T_{\Delta\text{САД}1/2}$  как у контрольных крыс, так и у крыс с ЛАГ. У крыс с ЛАГ потенциация ангиотензином  $T_{\Delta\text{САД}1/2}$  значимо меньше, чем у контрольных крыс (+0,21±0.25 и +0,93±0.34. мин, соответственно). Через 4 нед после МКТ у крыс с ЛАГ потенциация ангиотензином  $T_{\Delta\text{САД}1/2}$  сменяется его уменьшением: –0,69±0.29 у ЛАГ и +0,36±0.2 мин у контроля, соответственно.

**Заключение.** У животных с ЛАГ снижается способность артерий большого круга поддерживать тонус в ответ на активацию  $\alpha$ 1-адренорецепторов. Кроме того, ЛАГ подавляет способность АП II стимулировать симпатические ответы в большом круге. Эффекты ЛАГ могут быть опосредованы перестройками на уровне рецепции прессорных сигналов, либо в результате структурных изменений в стенке артерий.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00189.*

**ВЛИЯНИЕ ВНЕКЛЕТОЧНОГО АЦИДОЗА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ АРТЕРИЙ  
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Гайнуллина Д. К.<sup>1\*</sup>, Швецова А. А.<sup>1</sup>, Хлыстова М. А.<sup>1</sup>, Борзых А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup> ГНЦ РФ-ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: Dina.Gaynullina@gmail.com

Ацидоз в период раннего постнатального онтогенеза может возникать при неонатальной гипоксии (асфиксии) у новорожденных, что, согласно данным ВОЗ, достаточно часто происходит при родах, а сама асфиксия является одной из наиболее распространенных причин смертности у новорожденных. Несмотря на эти факты, вопрос влияния ацидоза на регуляцию тонуса сосудов в период раннего онтогенеза остается практически неисследованным. Необходимо отметить, что регуляция сосудистого тонуса в период раннего онтогенеза значительно отличается от таковой у взрослых. В частности, в раннем постнатальном периоде ярко выражены антиконстрикторное влияние оксида азота NO, калиевых Kv7 и TASK-1 каналов, а также проконстрикторное влияние Rho-киназы. Мы предположили, что ацидоз будет приводить к изменению вклада указанных путей в регуляцию сократительных ответов артерий в период раннего постнатального онтогенеза.

Эксперименты проводили на 12-15-дневных самцах Wistar. Исследовали сократительные ответы подкожной артерии с интактным или удаленным эндотелием на агонист  $\alpha_1$ -адренорецепторов метоксамин в изометрическом режиме с использованием системы wire myograph. Моделирование внеклеточного ацидоза (pH=6.8) проводили путем эквиволярной замены NaHCO<sub>3</sub> на NaCl в растворе. Для оценки вклада NO, калиевых Kv7 и TASK-1 каналов, а также Rho-киназы в регуляцию сократительных ответов использовали соответствующие блокаторы: L-NNA (100 мкМ), XE991 (3 мкМ), AVE1231 (1 мкМ) и Y27632 (3 мкМ). Оценку влияния ацидоза на внутриклеточную концентрацию Ca<sup>2+</sup> ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) проводили с использованием флуоресцентного индикатора FURA-2 AM параллельно с регистрацией силы сокращения артерий.

Защелачивание раствора до pH=6.8 приводило к существенному уменьшению сократительных ответов артерий на метоксамин. Ацидоз приводил к усилению эффектов L-NNA на сократительные ответы артерий крысят, что свидетельствует об увеличении вклада NO в регуляцию тонуса сосудов при ацидозе. Аналогично, при ацидозе наблюдалось увеличение антиконстрикторного влияния Kv7 каналов. Напротив, антиконстрикторное влияние TASK-1 каналов в условиях ацидоза снижалось, также, как и проконстрикторное влияние Rho-киназы. Кроме того, ацидоз приводил к уменьшению вызываемого метоксамином прироста [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>.

Таким образом, в раннем постнатальном периоде внеклеточный ацидоз вызывает комплексное изменение в выраженности различных механизмов регуляции сосудистого тонуса, что в итоге приводит к существенному уменьшению адренореактивности артерий.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-10036.*

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКЛАДА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В H<sub>2</sub>S-  
ОПОСРЕДОВАННУЮ ДИЛАТАЦИЮ ПИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У КРЫС**

Горшкова О. П. \*

*Институт физиологии им И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: o\_gorshkova@inbox.ru

Одним из ключевых признаков возрастной дисфункции эндотелия является снижение локальной продукции NO. В этих условиях сосудистая регуляция может обуславливаться действием других вазоактивных факторов, продуцируемых эндотелием, в том числе сероводорода (H<sub>2</sub>S). Важнейшими элементами, обеспечивающими вазоактивную функцию H<sub>2</sub>S, являются калиевые (K<sup>+</sup>) каналы. В мозговых сосудах H<sub>2</sub>S-опосредованная дилатация преимущественно связана с активацией АТФ-зависимых K<sup>+</sup> каналов (K<sub>АТФ</sub>) и кальций чувствительных K<sup>+</sup>-каналов большой проводимости (BK<sub>Ca</sub>). Цель работы – изучение роли H<sub>2</sub>S-индуцированных процессов, обусловленных активацией K<sub>АТФ</sub> и BK<sub>Ca</sub>-каналов, в дилатации церебральных сосудов крыс и оценка их возрастных изменений.

**Методы.** Методом прижизненной микрофотосъёмки (x470) у 4 и 18 месячных крыс Sprague-Dawley изучались дилататорные реакции пиальных артерий диаметром от 9 до 85 мкм на воздействие донора экзогенного H<sub>2</sub>S – раствора NaHS (30 мкМ, 2 мин) в отсутствии и на фоне блокады K<sub>АТФ</sub> (глибенкламид (ГБ), 10 мМ, в растворе диметилсульфоксида, 10 мин) и BK<sub>Ca</sub>-каналов (ТЕА, 2 мМ, 5 мин). Об изменении роли каналов в опосредованной H<sub>2</sub>S дилатации судили по изменению числа и степени дилатаций, измеряя ширину потока эритроцитов.

**Результаты.** Применение ГБ у 4 месячных крыс приводило к сужению около 50 % артерий, ТЭА – 35-40 %. Число H<sub>2</sub>S-опосредованных дилатаций уменьшалось: ГБ уменьшал число дилатаций артерий диаметром менее 40 мкм (на 20 %), ТЭА уменьшал число и амплитуду дилатаций артерий всех исследованных диаметров в 2 и более раз. У 18 месячных крыс ГБ вызывал сужение 30 % артерий. Число H<sub>2</sub>S-опосредованных дилатаций на фоне ГБ уменьшалось только у артерий диаметром менее 40 мкм (на 40 %). ТЭА вызывал сужение 35-40 % артерий всех диаметров. Число H<sub>2</sub>S-опосредованных дилатаций на фоне ТЭА уменьшалось только у мелких артерий (на 43 %).

**Заключение.** Старение не влияет на  $H_2S$ -индуцированную дилатацию пиальных артерий диаметром менее 20 мкм, дилатация более крупных артерий снижается. В основе этих нарушений, вероятно, лежат изменения процессов, обусловленных активацией  $K^+$ -каналов. К 18 месяцам увеличивается вклад  $K_{ATP}$ -каналов в  $H_2S$ -опосредованную дилатацию артерий диаметров менее 40 мкм. Вклад  $ВК_{Ca}$ -каналов снижается—у 18 месячных крыс они не участвуют в дилатации артерий диаметром более 20 мкм. Выявленные нарушения функциональной активности калиевых каналов могут служить терапевтическими мишенями для создания новых технологий лечения возрастных поражений церебральных сосудов.

### СМЕЩЕНИЕ NO-ОПОСРЕДОВАННОГО РАССЛАБЛЕНИЯ В СТОРОНУ рГЦ-ЗАВИСИМОГО ПУТИ В ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЯХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК ФАКТОР АДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ

Давыдова М. П.\*

*Факультет фундаментальной медицины Московского Государственного Университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: dawydova2015@gmail.com

NO-опосредованная вазодилатация осуществляется как по зависимому от растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), так и по независимому от рГЦ механизму—за счет прямой активации  $K^+$ -каналов цитоплазматической мембраны. Ранее было показано, что для легочных артерий рГЦ-независимый механизм более важен, чем для артерий большого круга кровообращения (Давыдова, 2019). Возможно, эти различия имеют адаптивный смысл: множительный эффект, который реализуется при активации рГЦ, позволяет получать большее расслабление в ответ на такое же количество NO, чем при взаимодействии молекул NO непосредственно с  $K^+$ -каналами. В артериях большого круга кровообращения более выгодно осуществлять расслабление через рГЦ-зависимый путь, так как медия этих сосудов содержит большее число слоев клеток гладких мышц. Для легочной гипертензии (ЛГ) характерно, с одной стороны, наличие гипертрофии меди легочных артерий, а с другой—уменьшение активности эндотелиальной NO-синтазы, поэтому можно предположить смещение NO-опосредованного расслабления в сторону более эффективного рГЦ-зависимого пути при развитии ЛГ. Оценка вклада рГЦ-зависимого и рГЦ-независимого пути реализации NO-опосредованного расслабления была проведена на изолированных внутрилегочных артериях второго порядка, перфузируемых в режиме постоянного потока, при применении в качестве донора NO нитропруссид натрия (SNP,  $10^{-11}$  М– $10^{-7}$  М) и ODQ как блокатора рГЦ ( $10^{-6}$  М). Для оценки эффективности цГМФ-опосредованных путей вазодилатации был использован блокатор фосфодиэстеразы V—запринаст ( $10^{-6}$ – $3 \times 10^{-5}$  М). ЛГ моделировали подкожным введением монокроталина в дозе 60 мг/кг (мкт-ЛГ). В контрольной группе расслабление легочных артерий не изменялось под действием ODQ до концентрации SNP  $10^{-8}$  М. У крыс с мкт-ЛГ ODQ статистически значимо подавлял расслабление на перфузию SNP уже начиная с концентрации  $10^{-11}$  М. При всех использованных концентрациях запринаста ( $10^{-6}$ – $3 \times 10^{-5}$  М) расслабление легочных артерий крыс с мкт-ЛГ было значительно меньше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, при развитии ЛГ NO-опосредованное расслабление в большей степени реализуется через рГЦ-зависимый путь, но этот сдвиг пути NO-опосредованного расслабления теряет свой адаптивный смысл вследствие изменений, сопутствующих прогрессированию ЛГ,—уменьшения эффективности цГМФ-опосредованной вазодилатации, а также увеличения продукции супероксиданиона эндотелиальной NO-синтазой, как было показано в предыдущих исследованиях (Давыдова и соавт., 2003).

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ СНА

Караваяев А. С.<sup>1,2,3\*</sup>, Ишбулатов Ю. М.<sup>1,2,3</sup>, Пономаренко В. И.<sup>1,2</sup>, Прохоров М. Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», г. Саратов

<sup>3</sup>ФГБУН Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН, г. Саратов

\*e-mail: karavaevas@gmail.com

Функционирование системы кровообращения во сне является объектом пристального интереса исследователей (Tall, 2019). Несмотря на значительный интерес, функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС) во сне остается terra incognita. Это связано со сложностью изучаемого объекта и значительной трудоемкостью сомнологических исследований.

Перспективным направлением исследований в таких условиях является разработка математических моделей CCC, построенных из “первых принципов” на основе известных результатов физиологических экспериментов (Wolkenhauer, 2014).

Нами предложена компактная модель, описывающая динамику CCC в различных стадиях сна и во время бодрствования. За счет учета особенностей нелинейной динамики контуров вегетативной регуляции кровообращения модель позволила воспроизводить динамику артериального давления и свойства RR-интервалов здоровых субъ-

ектов в состоянии бодрствования и различных стадиях сна (Karavaev, 2021). Модель описывает основной сердечный ритм, его модуляцию со стороны симпатической и парасимпатической ветвей вегетативной нервной системы, формирование артериального давления, барорефлекс, учитывает воздействие дыхания на ССС, влияние процессов высшей деятельности на динамику ССС в соответствии с (Van Roon et al., 2004) описывается в форме модуляции параметров модели.

Верификация модели проводилась в ходе сопоставления свойств ее временных рядов с экспериментальными данными сомнологических исследований, представленных в известной базе данных SIESTA (Klösch et al., 2001). Рассматривались: состояние бодрствования, REM- и NREM-сон. В ходе сопоставления анализировались: частота сердечных сокращений, значения систолического и диастолического артериального давления, спектральные индексы HF и LF, рассчитанные по рядам RR-интервалов (Баевский и соавт., 2001).

В результате сопоставления показано, что динамика перечисленных показателей, рассчитанных по реализациям модели в указанных состояниях, качественно и количественно соответствует экспериментальным данным.

Создание математической модели, учитывающей влияния на динамику ССС процессов высшей нервной деятельности открывает перспективы для прогнозирования с ее помощью возможных патологических изменений сна, моделирования воздействия некоторых лекарственных препаратов.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 23-12-00241.*

### **ЛОКАЛЬНАЯ КОМПЕНСАТОРНАЯ АДАПТАЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ НА ПРИМЕРЕ АНГИОПАТИИ МОЙЯ-МОЙЯ: ЕСТЕСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ИХ НАРУШЕНИЯ**

Кобяков Н. Г.<sup>1,2\*</sup>, Шульгина А. А.<sup>1</sup>, Лукшин В. А.<sup>1</sup>, Усачев Д. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: KobayakovNG@nsi.ru

Одним из механизмов адаптации мозгового кровотока при хронической церебральной ишемии является локальная компенсаторная перестройка коллатерального кровообращения. Наиболее подходящей клинической моделью хронической церебральной ишемии для изучения механизмов регуляции мозгового кровотока является ангиопатия Мойя-мойя – медленно прогрессирующая церебральная стено-окклюзирующая патология.

Целью работы было изучение естественных локальных механизмов регуляции мозгового кровотока при хронической церебральной ишемии на примере ангиопатии Мойя-мойя путем количественного измерения значений мозгового кровотока, наличия и степени выраженности коллатеральных компенсаторных систем кровообращения и их связи с клинической симптоматикой.

Изучены данные 80 больных с ангиопатией Мойя-мойя (160 полушарий), которым проводились комплексные исследования: МРТ головного мозга в режиме ASL-перфузии (количественное измерение мозгового кровотока, наличие артериальных транзитных артефактов), прямая селективная церебральная ангиография (оценка стадии прогрессии заболевания по Suzuki, наличие и выраженность интра- и экстракраниальных коллатералей) и клиническое обследование для определения тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Наиболее часто при ангиопатии Мойя-мойя компенсация мозгового кровотока происходит вследствие неангиогенеза за счет лептоменингеальных (66,1 %) и трансдуральных коллатералей (43 %). Данные системы способны кровоснабжать кору вплоть до всего полушария, при этом на перфузионных картах визуализируются артериальные транзитные артефакты, отражающие ток крови по коллатералам и соотносящиеся со стадиями компенсации и субкомпенсации мозгового кровотока. При недостаточном их развитии, либо при быстрых темпах прогрессии стенозов внутричерепных артерий происходит срыв механизмов компенсации с развитием выраженного перфузионного дефицита и клинической симптоматики.

Локальная регуляция мозгового кровотока при хронической церебральной ишемии, обусловленной артериальными стенозами, происходит за счет формирования различных путей коллатерального кровообращения. Неангиогенез в данном случае является естественным компенсаторным механизмом, призванным поддерживать перфузию мозговой ткани в условиях падения мозгового кровотока, недостаточность которого приводит к выраженной цереброваскулярной недостаточности и запуску каскада ишемического инсульта.

**ДЫХАНИЕ АТМОСФЕРНЫМ ВОЗДУХОМ С ДОБАВЛЕНИЕМ 4% МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ ГИПЕРТОНИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРЫСАХ**

Медведева Н. А.<sup>1\*</sup>, Куропаткина Т. А.<sup>1</sup>, Сычев Ф. Ю.,<sup>1</sup> Артемьева М. М.<sup>1</sup>, Гуфранов Х. Ф.<sup>1</sup>, Самойленко Т. В.<sup>2</sup>, Герасимова О. А.<sup>2</sup>, Шишкина В. В.<sup>2</sup>, Медведев О. С.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, г. Воронеж

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова, г. Москва

\*e-mail: namedved@gmail.com

Молекулярный водород (H<sub>2</sub>) – селективный антиоксидант, связывающий самые агрессивные формы свободных радикалов •ОН и •ONOO, не влияя на уровни сигнальных •O<sub>2</sub>–, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и •NO. Кроме того обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя синтез TNFα, IL1, IL6 и др. Известно, что многие сердечно-сосудистые заболевания связаны с окислительным стрессом и воспалением, в том числе и артериальная гипертензия. В связи с этим **целью** настоящего исследования явилось изучение влияния молекулярного водорода на развитие артериальной гипертензии малого и большого круга кровообращения. Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar в трех сериях: на нормотензивных крысах, животных с легочной гипертензией (монокроталиновая модель МКГ-ЛГ) и реноваскулярной гипертензией (ПГ модель 1П1К). Все манипуляции с животными были проведены согласно с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.2016 г. Животные в течение трех недель дышали либо атмосферным воздухом с 4% H<sub>2</sub> (группы МКТН<sub>2</sub> и ПГН<sub>2</sub>) либо только атмосферным воздухом (МКТ и ПГ). На 21 день у всех животных под уретановым наркозом измеряли ср.АД, САД, ДАД. У МКТ животных, кроме этого измеряли СПЖД и относительный вес правого желудочка. У всех МКТ крыс проводили иммуногистохимический анализ ткани легких, определяя количество тучных клеток в т.ч. содержащих триптазу. Данные представлены в виде среднее± стандартное отклонение (SD). Статистический анализ данных проводили в программах Statistica 12.0 (Statistica Inc., США) и GraphPad Prism 8.0. Наблюдали снижение среднего артериального давления в группе МКТН<sub>2</sub> (82±7 мм рт.ст.) по сравнению с МКТ (95±7 мм рт.ст.) группой (p<0,05). При этом влияния на основные маркеры развития ЛГ выявлены не были. Гистологический анализ легкого показал, что количество тучных клеток (включая содержащие триптазы) в группе МКТН<sub>2</sub> (37±17) было в среднем почти вдвое ниже, чем в группе МКТ (56±23) (p<0,05). В эксперименте с реноваскулярной гипертензией значение ср.АД и САД было значительно выше в ПГ группе по сравнению с ПГН<sub>2</sub>: 96,9±9 против 85,3±8 мм рт.ст. и 116,9±5 против 102,7±11 мм рт.ст. соответственно (p<0,05). На нормотензивных животных гипотензивный эффект H<sub>2</sub> не наблюдался. Таким образом дыхание атмосферным воздухом с добавкой 4% молекулярного водорода вызывает гипотензивный эффект при разных формах артериальной гипертензии. На МКТ-ЛГ показано снижение воспаления в ткани легких, что может быть одним из механизмов наблюдаемого гипотензивного эффекта.

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ У ЛИЦ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ**

Никифоров В. С.<sup>1\*</sup>, Фомина Е. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Николаевская больница», г. Санкт-Петербург

\*e-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Важное значение в изучении сердечно-сосудистой патологии в последнее время уделяется влиянию факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, на сосудистую стенку и прогрессированию сосудистого старения. В качестве параметра, характеризующего сосудистый возраст предложено оценивать артериальную жесткость. В этой связи актуальным представляется изучение артериальной жесткости в соответствии с возраст-ассоциированными симптомами, в частности, с так называемой старческой астенией (СА).

Цель исследования – изучить и проанализировать показатели артериальной жесткости у лиц старше 65 лет с артериальной гипертензией (АГ) и наличием старческой астении.

Обследовано 90 лиц с АГ на фоне стандартной антигипертензивной терапии. Все обследуемые были разделены на 2 группы: 1 группа – с наличием СА – всего 47 человек (из них 10 мужчин и 37 женщин, средний возраст – 82,3±6,72 лет); 2 группа – без СА – всего 43 человека (из них 22 мужчин и 21 женщина, средний возраст – 75,12±6,25 лет). Критериями распределения в группы являлись валидизированный в России опросник «Возраст не помеха», тест «Встань и иди» согласно клиническим рекомендациям по старческой астении пересмотра 2018 года. Группы были сопоставимы по полу, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний. Выполнялась объемная сфигмометрия с использованием аппарата VaSera –VS-1500 (FUKUDA DENSHI, Япония). Определяли сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс справа и слева, индекс аугментации справа (RAI), время изгнания (ET) msec, время напряжения (PER) msec, коэффициент Вейслера (PER/ET). Полученные показатели сопоставлялись с результатами эхокардиографии.



Лица с наличием СА характеризовались более высокими значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) слева (9,9 [9,2;10,6] и 9,3 [8,8;9,9],  $p < 0,05$ ). При этом параметры артериальной жесткости имели корреляционные взаимосвязи с показателями, характеризующими диастолическую функцию левого желудочка.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что наличие старческой астении у пациентов с артериальной гипертензией ассоциировано с более выраженными изменениями артериальной жесткости. Выявленные взаимосвязи могут указывать на вклад показателей артериальной жесткости у лиц со старческой астенией в ухудшение диастолической функции левого желудочка.

### **ВКЛАД МЕХАНОРЕФЛЕКСА И МЕТАБОРЕФЛЕКСА В ПОВЫШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ВАЗОМОТОРНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ ВОЛОКОН ПРИ РАБОТЕ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ У ЧЕЛОВЕКА**

Тарасова О. С. \*, Бравый Я. Р., Боровик А. С., Виноградова О. Л.

*Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН,  
г. Москва*

\*e-mail: ost.msu@gmail.com

Повышение разрядной активности вазомоторных симпатических волокон при работе скелетных мышц в значительной мере обусловлено рефлексами от мышечных механо- и метабоорецепторов. Целью данной работы было сопоставление временных характеристик влияния этих двух рефлексов на адресованную сосудам мышц симпатическую активность (МСНА) и показатели системной гемодинамики при повторных сокращениях мышц руки до утомления. Девять молодых мужчин выполняли статические сокращения мышц-сгибателей запястного сустава руки в режиме чередования периодов 20с сокращения и 20-с отдыха с усилием 25 % от максимальной произвольной силы до отказа от работы (выраженного утомления мышц). Во время теста непрерывно регистрировали индекс оксигенации (ИО) работающих мышц методом инфракрасной спектроскопии, МСНА – методом микронейрографии, артериальное давление (АД) фотокомпенсационным методом, по сигналу АД вычисляли частоту сердечных сокращений (ЧСС). В начале фазы сокращения (на 2-3 с) наблюдался быстрый подъем МСНА, по всей видимости, в результате активации мышечных механорецепторов. За ним следовал глубокий провал активности (в результате активации барорефлекса, вызванной повышением АД), а затем – вторичный медленный рост МСНА с выходом на плато, который отражал влияние метабоорефлекса, превалирующее над барорефлекторным торможением вазомоторной активности. Утомление мышц сопровождалось более выраженным падением ИО и трехкратным повышением амплитуды как механорефлекторного, так и метабоорефлекторного пиков МСНА, в результате накопления метаболитов в мышцах и, следовательно, активации метабоорецепторов и сенситизации механорецепторов. Сокращение мышц также сопровождалось увеличением АД и ЧСС, при этом на фоне общего повышения наблюдались колебания этих показателей на частоте функционирования артериального барорефлекса (~ 0.1 Гц). С развитием утомления мышц прирост АД и ЧСС становились более выраженными, амплитуда низкочастотных колебаний также возрастала, что может отражать потенцирующее влияние мышечных рефлексов на активность барорефлекса. Таким образом, механорефлекс по сравнению с метабоорефлексом характеризуется более быстрой динамикой влияния на МСНА. Динамика изменения АД и ЧСС при работе мышц является результатом сложного взаимодействия рефлексов от рецепторов мышц и барорефлекса.

*Финансовая поддержка: программа фундаментальных научных исследований (тема 64.1), грант Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00536.*

### **ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ. ПУТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ**

Тюренок И. Н. \*, Бакулин Д. А.

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград*

\*e-mail: fibfub@mail.ru

Сахарный диабет во всём мире остаётся наиболее важной медицинской, социальной и экономической проблемой, так как приводит к снижению качества жизни, к ранней инвалидизации и преждевременной смертности, из-за широкого спектра диабетических осложнений. Наиболее тяжёлыми из них являются сердечно-сосудистые патологии, обусловленные эндотелиальной дисфункцией (ЭД). ЭД является следствием гипергликемии, глюкозо-, липотоксичности, окислительного и нитрозативного стресса, воспаления, снижения продукции эндотелиальной NO, а также следствием избыточной экспрессии индуцибельной NOS (iNOS). Успешная нормализация уровня глюкозы в крови, не всегда профилактирует сердечно-сосудистые осложнения и это побуждает искать новые пути, новые мишени для предупреждения макро- и микроангиопатий. Беря за основу 3 ведущих патогенетических фактора, от которых зависит здоровье сосудов: окислительный и нитрозативный стресс, воспаление и митохондриальная дисфункция, нам представляется, что коррекция диабетических ангиопатий будет эффективной при одновременном воздействии на названные системы. Установлено, что ГАМК и вещества, активирующие ГАМК-А и ГАМК-В рецепторы, могут по-

вышать продукцию белка Клото и экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 (фактор-2, связанный с эритроидным ядерным фактором). ГАМК активирует систему сиртуинов (преимущественно SIRT1) (Prud'homme et al., 2017).

В докладе будут представлены данные об эффективности коррекции ЭД при применении веществ с ГАМК-ергическим, мультитаргетным действием, воздействующих на системы, подавляющие провоспалительные, прооксидативные факторы и улучшающих митохондриальные функции, что повышает активацию eNOS и продукцию NO, отвечающего за ангиопротекцию, вазодилатирующую и антитромботическую функцию эндотелия, регулятора системы антиоксидантной защиты. ГАМК, белок Клото, SIRT-1 и Nrf-2 аддитивно подавляет систему транскрипционного фактора NF-κB, что приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов и iNOS.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00192.*

## **Постерная секция: Регуляция кровообращения: системные и молекулярные механизмы**

### **ОРТОСТАТИЧЕСКИЙ СТРЕСС ИЗМЕНЯЕТ ФАЗОВЫЕ СООТНОШЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ВОЛН АД И ЧСС**

Боровик А. С.<sup>1\*</sup>, Жедяев Р. Ю.<sup>1</sup>, Тарасова О. С.<sup>1,2</sup>, Виноградова О. Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

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

\*e-mail: asbor@mail.ru

На спектрах мощности спонтанных колебаний АД и ЧСС отчетливо выделяются высокочастотные пики, связанные с дыханием. Дыхательные волны в динамике АД в основном обусловлены ритмическими изменениями плеврального давления при экскурсиях грудной клетки, тогда как дыхательные волны ЧСС возникают вследствие модуляции активности кардиотропных нервных влияний (преимущественно парасимпатической природы). Как правило, при исследовании нервной регуляции ритма сердца проводится оценка связи амплитуды колебаний АД и ЧСС на частоте дыхания. Целью данной работы было изучение фазовых соотношений дыхательных волн АД и ЧСС у человека в положении лежа и при ортостазе, который изменяет вагосимпатический баланс в регуляции сердца.

В экспериментах с участием молодых здоровых мужчин проводили пассивную ортопробу (65°, 12 мин лежа, 12 мин ортостаз). Во время теста непрерывно регистрировали АД (фотокомпенсационным методом), ЧСС (ЭКГ, II отведение) и частоту дыхания (назальный термисторный датчик), ритм дыхания задавался голосовыми командами с компьютера (13-14 циклов/мин). Для каждого сердечного цикла вычисляли его длительность и среднее за цикл артериальное давление ( $AD_{cp}$ ), из временных рядов  $AD_{cp}$  и ЧСС с помощью цифровой фильтрации выделяли узкополосные составляющие (в диапазоне от 0.02 до 0.5 Гц), затем с помощью преобразования Гильберта их представляли в форме аналитического сигнала. Такая процедура позволила вычислить изменения амплитуд и фаз АД и ЧСС в интересующем частотном диапазоне. Показано, что в положении лежа разность фаз АД и ЧСС на частоте дыхания составляет  $0.53 \pm 0.04$  рад/2π, что соответствует временной задержке порядка 2-2.5 с. После перехода в вертикальное положение эта величина уменьшается до  $0.37 \pm 0.02$  рад/2π ( $p < 0.05$ ). Для определения характерного времени изменения разности фаз при изменении положения тела проводили ортопробу в интервальном режиме (3 мин лежа, 3 мин ортостаз, изменение положения ортостола происходило за 2-3 с, цикл повторяли 5 раз, полученные данные усредняли). Показано, что уменьшение разности фаз АД и ЧСС при переходе в вертикальное положение происходит достаточно быстро: за время  $< 10$  с.

Таким образом, вертикализация тела сопровождается быстрым уменьшением разности фаз колебаний АД и ЧСС на частоте дыхания, что согласуется с уменьшением активности парасимпатической нервной системы при ортостазе. Наряду с анализом амплитудных характеристик дыхательных волн АД и ЧСС, предложенный подход может быть использован для оценки нервной регуляции сердца.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00293.*

### **ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПАССИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У ВЗРОСЛЫХ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ**

Герасимова М. А.\* , Карпикова Т. С., Семилетова В. А., Дорохов Е. В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

\*e-mail: marrrria@yandex.ru

Пассивная ортостатическая проба позволяет выявить проявления вегетативных нарушений, в первую очередь отмечающиеся со стороны сердечно-сосудистой системы, которые проявляются различными синкопальными состояниями, связанными с изменениями и уровнем в том числе мозгового кровотока.

Цель исследования – выявить изменения мозгового кровотока при кратковременной пассивной ортостатической

пробе у взрослых здоровых лиц.

В исследовании приняли участие 30 студентов-добровольцев, 18-20 лет. Все испытуемые подписали информированное согласие. Проведена регистрация АД, ЭКГ (I отведение) и реограммы при помощи ПМО «Энцефалан-СА» Медиком МТД–лежа в функциональном состоянии покоя (5 мин), при повороте ножного конца ортостола на 75° (5 мин) и после возвращения участника исследования в горизонтальное состояние (5 мин).

Результаты. Выявлено, что амплитуда основной волны объемной реограммы (A2) и дикротического зубца (A4) значительно повышаются при вертикализации и стремятся к исходному состоянию при возвращении испытуемого в горизонтальное положение. Время восходящей части реографической волны альфа и реографический индекс (РИ) имеют тенденцию к повышению при вертикализации. Время нисходящей части волны бета и диастолический индекс снижаются при вертикализации и увеличиваются при возвращении испытуемого в горизонтальное положение. Диастолическое АД участников исследования значимо увеличивается на 1 минуте вертикализации.

По результатам исследования у испытуемых выявлены 4 типа реакций мозгового кровотока на вертикализацию: тип I–увеличение A2, A4, альфа и бета (46 % исследуемых); тип II–увеличение A2, A4 и снижение альфа и бета (38 % исследуемых); тип III–снижение A2, A4, альфа и бета (8 % исследуемых); тип IV–разнонаправленные изменения параметров реограммы (8 % исследуемых).

Таким образом, выявленные изменения уровня мозгового кровотока при кратковременной пассивной ортостатической пробе у взрослых позволяют выявить лиц с проявлениями вегетативной дисрегуляции, сформировать группы риска развития вегетативной дисфункции и рекомендовать адекватные меры профилактики. Кроме того, кратковременная пассивная ортостатическая проба может использоваться как провокационная проба при исследовании функционального состояния организма здорового человека и механизмов воздействия отдельных немедикаментозных методов для восстановления вегетативного баланса организма.

### **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАБОТЫ $Na^+/K^+$ -АТФАЗЫ В УСЛОВИЯХ ОБЪЕМ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ**

Голованов Е. А. \*, Гусакова С. В., Гусакова В. С.

*Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск*

\*e-mail: golovanovbf@yandex.ru

Регуляция объема клеток являются неотъемлемой частью гомеостаза, участвует в поддержании клеточных функций как в нормальных условиях, так и при патологических состояниях. При гипоксии происходит снижение синтеза макроэргов, что лежит в основе нарушения энергозависимых процессов, в том числе работы  $Na^+/K^+$ -АТФазы (Liu, J. и соавт., 2000). Перераспределение ионов в сочетании с повышенной проницаемостью плазматической мембраны способствует поступлению в клетку молекул воды с последующим развитием внутриклеточной гипергидратации, что может модулировать изменения регуляции клеточного объема, механизмы которого лежат в основе развития заболеваний сосудов (Гусакова и соавт., 2011).

В качестве объектов исследования были выбраны сегменты и свежеизолированные гладкомышечные клетки (ГМК) легочной артерии нормотензивных крыс-альбиносов мужского пола линии Wistar, возрастом 11-13 недель и весом 250-300 граммов. После умерщвления крысы, при помощи хирургических глазных ножниц и пинцета из крысы выделяется сердечно-легочный комплекс, из которого выделяется легочная артерия. Далее сегменты легочной артерии (ЛА) исследовали на механографической установке. Для исследования ионных токов методом patch-clamp легочную артерию разваривали в специальном растворе с ферментом, получая свежеизолированные ГМК, пригодные для исследований.

По итогам работы была построена математическая модель уравнений и диаграмм работы  $Na^+/K^+$ -АТФазы в виде программы (сценария.mlx) для MATLAB. Модель основана на механографических данных объем-зависимых процессов ГМК в условиях гипоксии, а также данных ионных токов и изменения потенциала клеток при работе или блокировании  $Na^+/K^+$ -АТФазы. Были получены новые данные о роли  $Na^+/K^+$ -насоса в регуляции объема клеток в модели гипоксии. Разработанная модель может использоваться для предсказания степени изменения объема клеток и сократительных функций артерий малого круга кровообращения в нормальных и гипоксических условиях, предсказание степени вовлечения  $Na^+/K^+$ -АТФазы в эти процессы.

*Финансовая поддержка: «Конкурс научно-технологических проектов» СибГМУ в рамках программы Приоритет-2030 (Протокол заседания конкурсной комиссии № 2 от 24.11.2021).*

## СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КРЫСЫ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ОБЪЕМА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК

Гусакова В. С.\* , Киреева А. В., Голованов Е. А., Пшемьский М. А., Рашкаускайте В. А., Смаглий Л. В., Гусакова С. В.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

\*e-mail: ryd4enkoviknoriya@mail.ru

Известно, что развитие легочной гипертензии приводит к набуханию гладкомышечных клеток и ремоделированию гладкомышечного слоя легочной артерии. Это определяет необходимость выявления существующих взаимосвязей между процессами регуляции сократительных функций гладкомышечных клеток сосудов и изменения объема гладкомышечных клеток. Объектом исследования служили изолированные сосудистые сегменты легочной артерии крысы. Сократительная активность гладкомышечных сегментов исследовалась методом механографии с использованием четырехканальной механографической установки Myobath II. Сокращения гладкомышечных клеток в моделях изменения объема добивались путем помещения сегментов в гиперосмотический (гиперосмотически-индуцированное сокращение), гипоосмотический (гипоосмотически-индуцированное сокращение) растворы и сменой гипоосмотической среды на осмоотическую (изоосмотически-индуцированное сокращение). Для исследования кальциевой и хлорной проводимости мембраны гладкомышечных клеток использовались модифицированные бескальциевые растворы, блокатор потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$  кальциевых каналов нифедипин, блокатор потенциал-чувствительного высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулула тетракаин, неселективный блокатор хлорного транспорта DIDS, селективный блокатор объем-зависимых хлорных каналов DCPIB, блокатор  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$  котранспорта буметанид. В результате исследований было выявлено, что изменение объема сосудистых гладкомышечных клеток при гипоосмотическом набухании, гипер- и осмоотической стрикции ведет к развитию сократительных реакций гладкомышечных сегментов легочной артерии крысы. Гипоосмотически-индуцированная сократительная активность гладкомышечных клеток легочной артерии крысы имеет транзиторный характер, опосредована входом ионов кальция и регулируется активацией  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$  котранспорта и объем-чувствительных хлорных каналов. Гиперосмотически-индуцированная сократительная активность гладкомышечных клеток легочной артерии не зависит от ионов кальция, а опосредована активацией объем-чувствительных хлорных каналов. Осмоотически-индуцированная сократительная активность гладкомышечных клеток легочной артерии опосредована активацией объем-чувствительных хлорных каналов, входом ионов кальция по нифедипин-нечувствительным каналам, транзиторный характер сокращения обеспечивается активацией  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $2Cl^-$  котранспорта.

## СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК КОНДУИТОВ ДЛЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Гусакова С. В.\* , Зайцева Т. Н., Гущин Е. И., Гусакова В. С., Тотумачева Э. В.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

\*e-mail: gusacova@yandex.ru

В лечении ишемической болезни сердца (ИБС) могут применяться методы кардиореабилитации, однако, в случаях, когда патология принимает необратимый характер, применяется хирургическое лечение, которое может варьировать от чрескожной ангиопластики (коронарного стентирования) до аортокоронарного шунтирования (АКШ). Одной из важных задач хирургического вмешательства является восстановление кровоснабжения миокарда. На сегодняшний день АКШ показало себя как наиболее эффективный из методов лечения ИБС (Martínez-González et al. 2017). В практике АКШ в качестве трансплантата могут использоваться артерии или вены. Результаты хирургического лечения ИБС, как непосредственные, так и отдаленные, зависят от состоятельности шунтов. Выживаемость и облегчение симптомов ИБС при АКШ напрямую зависит от продолжительности функционирования используемого трансплантата. Одной из главных проблем в этот период является спазм артериальных шунтов при АКШ. Механизм спазма может включать многие внутриклеточные механизмы, особенно те, которые связаны с регуляцией концентрации внутриклеточного кальция. Эндотелиальная дисфункция также играет роль в возникновении спазма (He, Taggart, 2016). Разнообразие вариантов вызывает споры в выборе сосудистого кондуита в качестве трансплантата. Точки зрения на использование тех или иных трансплантатов часто меняются, и согласованного мнения относительно того, какой из них лучше, до сих пор нет (Gou-Wei et al. 2006). Методом механографии изучали сократительную активность гладкомышечных препаратов большой подкожной вены и лучевой артерии человека, выделенных в интраоперационный период. Было показано, что сократительные ответы изолированных гладкомышечных препаратов более чувствительны к потенциал-управляемому входу ионов  $Ca^{2+}$ , чем к рецептор-управляемому. Сигнальные системы, связанные с циклическими нуклеотидами, продолжали оперировать в достаточной мере в гладкомышечных сегментах, выделенных при аортокоронарном шунтировании.  $Ca^{2+}$ /кальмодулин зависимая сигнальная ветвь регуляции сократительной активности гладкомышечных сегментов, выделенных при АКШ, оперирует определенными особенностями. Так, ингибитор кальмодулина аминазин оказывал существенное подавление на сократительные ответы гладкомышечных сегментов лучевой артерии, но при очень высоких (мМ) концентрациях и не зависимо от дозы способом.

**ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НЕ  
НАБЛЮДАЕТСЯ СМЕЩЕНИЯ NO-ОПОСРЕДОВАННОГО РАССЛАБЛЕНИЯ В СТОРОНУ  
РГЦ-ЗАВИСИМОГО ПУТИ В ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЯХ**

Давыдова М. П. \*, Марков М. А.

*Московский Государственный Университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: dawydova2015@gmail.com

NO-опосредованное расслабление осуществляется как по зависимому от растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), так и по независимому от рГЦ механизму. Оба пути включают активацию  $K^+$ -каналов цитоплазматической мембраны. Можно предположить, что на фоне легочной гипертензии (ЛГ), которая характеризуется гипертрофией меди легочных артерий, происходит сдвиг в сторону рГЦ-зависимого механизма, как более эффективного, вследствие множительного эффекта, который позволяет получать большее расслабление в ответ на такое же количество NO, чем при взаимодействии молекул NO непосредственно с  $K^+$ -каналами. Оценка вклада рГЦ-зависимого и рГЦ-независимого пути реализации NO-опосредованного расслабления была проведена на изолированных внутрилегочных артериях второго порядка, перфузируемых в режиме постоянного потока. Дилатацию при перфузии донором NO – нитропруссидом натрия (SNP,  $10^{-11}$  М –  $10^{-7}$  М) тестировали на фоне тонического сокращения в ответ на перфузию раствором серотонина ( $5 \times 10^{-6}$  М). Для блокады  $K_{ATP}$ -каналов использовали глибенкламид ( $5 \times 10^{-6}$  М), для ингибирования рГЦ – ODQ ( $10^{-6}$  М). Для моделирования гиперкинетической ЛГ формировали сонно-яремый шунт, для получения модели вазоконстрикторной ЛГ выполняли одностороннюю перевязку общей сонной артерии, обструктивную ЛГ моделировали подкожным введением монокроталина в дозе 60 мг/кг. В контрольной группе расслабление легочных артерий не изменялось под действием ODQ до концентрации SNP  $10^{-8}$  М, при этом было получено эффективное подавление NO-опосредованного расслабления глибенкламидом в диапазоне концентраций SNP от  $10^{-10}$  до  $10^{-8}$  М. У крыс с вазоконстрикторной ЛГ, характеризующейся умеренной гипертрофией и гиперплазией меди ЛГ, как и у крыс с монокроталиновой ЛГ, ODQ статистически значимо подавлял расслабление на перфузию SNP уже начиная с концентрации  $10^{-11}$  М. У крыс с сонно-яремым шунтом подавление рГЦ снижало вазодилатацию в ответ на SNP в диапазоне концентраций от  $10^{-11}$  до  $10^{-10}$  М. Таким образом, в норме для NO-опосредованного расслабления большое значение имеет рГЦ-независимый путь, реализующийся через активацию  $K_{ATP}$ -каналов. Развитие ЛГ сдвигает NO-опосредованное расслабление в сторону рГЦ-зависимого механизма, а сброс крови из большого круга кровообращения в малый круг сопровождается снижением значения рГЦ-зависимого пути для NO-опосредованного расслабления легочных артерий.

**ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
У ЮНОШЕЙ ПРИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОМ НАПРЯЖЕНИИ**

Дунина Н. Е. \*, Юсупов М. Т., Гафиятуллина Г. Ш.

*ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: nell16.12@yandex.ru

Важным элементом оценки состояния системы кровообращения служит определение индивидуального варианта гемодинамики. Как известно, механизмы нейрогуморального контроля деятельности сердца, в частности хронотропного эффекта, определяются функциональным состоянием организма. При этом факторы риска оказывают существенное влияние на механизмы регуляции и требуют их своевременной и последовательной коррекции.

Испытуемые были представлены лицами мужского пола 18-21-летнего возраста. Дизайн исследования включал проведение предварительного анкетирования для выявления индивидуальных факторов риска: табакокурения, употребления алкоголя и избыточного количества кофеина, малоподвижного образа жизни, нарушения режима сна, избыточной массы тела. В соответствии с результатами анкетирования, обследованные лица были разделены на III группы: I-ю из них составили 16 человек с максимальным уровнем риска, II-ю – 27 со средним уровнем, III-ю – 50, с минимальным уровнем риска. В качестве функциональной нагрузки использовали психоэмоциональное воздействие: решение шести словесно-логических задач в условиях дефицита времени. Анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы осуществляли по показателям минутного объема кровотока и общего периферического сопротивления сосудов. Вычисляли коэффициент объемной упругости сосудов, осуществляли дифференциацию типов гемодинамики у испытуемых. Статистическую обработку результатов осуществляли с применением критерия Мак-Немара и однофакторного дисперсионного анализа.

Проведенные исследования установили принадлежность испытуемых к гиперкинетическому типу регуляции кровообращения во всех случаях. В состоянии функционального покоя и после психоэмоциональной нагрузки изменения гемодинамических показателей оказались однонаправленными во всех трёх группах испытуемых ( $p < 0,05$ ). При оценке влияния факторов риска на параметры гемодинамики методами дисперсионного анализа установлено, что групповые средние значимо различаются в трёх исследуемых группах. При этом адаптационный потенциал (Баевский, 2000), характеризующий функциональное состояние до и после нагрузки, оставался в диапазоне 1,4-1,6, что свидетельствует об удовлетворительном уровне приспособительных возможностей гемодинамической системы.

## КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Ешмуханбет А. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Есенова М. А.<sup>1,2</sup>, Абдрешов С. Н.<sup>1,2</sup>, Демченко Г. А.<sup>1</sup>, Кожаниязова А. Н.<sup>1</sup>,  
Нурмаханова Б. А.<sup>1</sup>, Каржаубаев Р. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт генетики физиологии КН МНВО РК, г. Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

\*e-mail: eshmukhanbet96@mail.ru

Воспаления брюшной полости остается одной из актуальнейших проблем современной медицины (Abdulhamied и соавт., 2020). Микроциркуляция является структурно-функциональной единицей системы кровообращения, в которой происходит обмен между кровью и тканями, но и важнейшим источником информации о состоянии тканей, органов и организма в целом.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на крысах самцах линии Вистар массой 250-270 г. Острый перитонит у крыс, вызывался путем введения в брюшную полость каловой взвеси (Абдрешов и соавт., 2021). Скорость кровотока в брюшной аорте и нижней полой вене изучалась методом лазерной ультразвуковой доплерографии. Для определения показателей гемодинамики в органах брюшной полости использовали метод тетраполярной реографии.

**Результаты.** Исследование показало, что при воспалении брюшной полости скорость кровотока в магистральной вене методом лазерной ультразвуковой доплерографии показано увеличение линейной частоты кровотока в магистральной вене. Индекс сопротивления в магистральном сосуде RI снизился на 38,3 %, что связано с увеличением диаметра магистрального сосуда. При остром воспалении брюшной полости было зафиксировано увеличение скорости кровотока в верхнечелюстной артерии. Ритмический индекс снизился на 16-21 % как в магистральной вене, так и в брюшной артерии. Исследование интегральной реографии тела крыс контрольной группы амплитуда систолической волны уменьшалась по сравнению с контрольной группой крыс до  $0,011 \pm 0,005$  Ом/с. Реографический индекс снижался на  $0,36 \pm 0,02$  Ом, что свидетельствует об ухудшении эластико-тонических свойств стенки артериальных сосудов мелкого и среднего калибра. Эти показатели свидетельствуют о изменениях в кровоснабжении тканей организма крыс. Дикротический индекс составлял 81 %, указывает на незначительность изменений в артериальном бассейне. По реографическим данным видно, что у крыс при воспалении происходит уменьшение медленного и быстрого кровенаполнения на 16 % в печени, в желудке – на 11 %. Повышение дикротического индекса по сравнению с контролем обусловлено спазмом артериального русла спланхического кровотока и, прежде всего, артерий брыжеечного сосудистого бассейна.

**Заключение.** Установлено, что при экспериментальном воспалительном процессе увеличивается общий кровоток по брюшной аорте и увеличение линейной скорости кровотока в нижней полой вене. Показано формирование гиподинамического кровообращения в органах брюшной полости.

*Финансовая поддержка: грант № AP19676999.*

## ГРАВИТАЦИОННАЯ РАЗГРУЗКА ИЗМЕНЯЕТ ДИНАМИКУ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ КРОВИ ПРИ ОРТОСТАЗЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

Жедаев Р. Ю.\*, Тарасова О. С., Пучкова А. А., Виноградова О. Л., Боровик А. С.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: Zhedyaev-r@mail.ru

Гравитационная разгрузка приводит к развитию ортостатической неустойчивости, одной из причин которой является избыточное накопление крови в сосудах нижних конечностей вследствие нарушения регуляции их тонуса. Цель данного исследования – оценка влияния длительной антиортостатической гипокинезии (АНОГ, модель гравитационной разгрузки) на динамику перераспределения крови в нижнюю часть тела с использованием метода ИК-спектроскопии.

Семь практически здоровых мужчин (возраст – 31 (28-33) лет, ИМТ – 23.6 (22.3-26.0) кг/м<sup>2</sup>) находились 21 сутки в условиях АНОГ. За 4 суток до и на 19 сутки АНОГ проводили пассивную ортопробу (15 мин в горизонтальном положении, затем 15 мин при 65°). Во время теста непрерывно регистрировали ЭКГ, системное АД и ударный объем сердца (УО) (Finometer, Нидерланды), вычисляли значения ЧСС, среднего АД (АД<sub>ср</sub>) и УО в каждом кардиоцикле и затем усредняли их для 15-мин периодов в положениях лежа и ортостаза. На 19 сутки АНОГ наблюдались увеличение ЧСС и АД<sub>ср</sub>, а также снижение УО в положении лежа. Прирост ЧСС и падение УО в ответ на ортостаз после АНОГ были более выраженными.

Содержание оксигенированного (ОНb), деоксигенированного (ННb) и общего гемоглобина (tHb) в медиальной головке икроножной мышцы измеряли с помощью прибора NIRO-200 (Hamamatsu, Япония). Показатель tHb, отражающий кровенаполнение мышцы, монотонно повышался во время ортостаза с выходом на плато; после АНОГ наблюдалось увеличение времени полунарастания (от 28 (8-72) до 99 (62-169) с), а также повышение уровня плато (от 521 (341-670) мкмоль\*см до 1098 (837-1358) мкмоль\*см). Динамика ОНb при ортостазе до АНОГ была более

сложной: сразу после вертикализации тела этот показатель увеличивался, достигал пика (268 (100-348) мкмоль\*см) на 50 (50-80) сек, а затем постепенно снижался до 54 (43-90)% от пиковой величины к концу теста. По данным литературы, снижение содержания ОНв в мышцах нижних конечностей при ортостазе отражает компенсаторное сужение сосудов этих мышц (Nachiya et al., 2008). После АНОГ динамика ОНв принципиально изменялась: сигнал монотонно рос в течение ортостаза, выходя на плато (417 (299-482) мкмоль\*см) к середине теста.

Таким образом, пребывание в условиях АНОГ сопровождается нарушением компенсаторного сужения сосудов ног при ортостазе и, следовательно, повышенным кровенаполнением сосудов нижней части тела, что приводит к более выраженному снижению УО.

*Финансовая поддержка: Программа фундаментальных научных исследований ГНЦ РФ–ИМБП РАН (тема 64.1).*

### **ИЛЕОТРАНСПОЗИЦИЯ СНИЖАЕТ ВКЛАД ОКСИДА АЗОТА В РАССЛАБЛЕНИЕ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА**

Зелинская И. А. \*, Корнюшин О. В., Торопова Я. Г.

*Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: irina.selinskaja@gmail.com

Избыточный вес и ожирение являются частыми коморбидностями для широкого спектра патологий, в том числе сахарного диабета 2-го типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний. Бариатрические операции (БО) являются эффективным методом лечения ожирения, а также оказывают положительное влияние на течение СД2. Изучение влияния БО на сосудистое русло необходимо для понимания механизмов развития осложнений и дальнейших разработок методов нехирургической терапии.

Для моделирования СД2 крысы-самцы линии Wistar SPF-категории получали высокожировой корм (ВЖД) в течение 9 недель и в/б инъекцию стрептозотоцина (25 мг/кг). СД2 верифицировали оральным глюкозотолерантным тестом (2 г/кг, 120 мин, >11 ммоль/л). Животные групп ИТ и ПРЖ подвергались илеотранспозиции и продольной резекции желудка. Всех экспериментальных животных переводили на стандартный корм на 6 недель, затем эвтаназировали, изолировали бедренные артерии. Сосуды монтировали в проволочном миографе (Mulvanу, Halpern, 1977). Исследовали дозозависимые реакции на ацетилхолин (АХ,  $10^{-7}$ - $10^{-5}$  М), для изучения вклада путей реализации расслабления сосуды 20 мин предварительно инкубировали с блокаторами eNOS, sGC и ЦОГ (L-NNA  $10^{-4}$ М, ZPP  $10^{-5}$ М, IND  $10^{-5}$ М). Данные нормализовали, проводили нелинейную регрессию, вычисляли площадь под кривыми, чувствительность к агонисту и максимальную величину ответа. Группы сравнивали тестом Краскела-Уоллиса.

Уровень глюкозы крови составил  $8,58 \pm 1,39$  ммоль/л для животных контрольной и  $17,12 \pm 4,65$  ммоль/л для экспериментальных групп. Чувствительность артерий группы ИТ значительно увеличивалась относительно группы СД2 ( $-6,54 \pm 0,16$  vs  $5,85 \pm 0,08$  М). Максимальное расслабление и чувствительность артерий после инкубации с блокаторами значительно не различались. Сравнение площадей под дозозависимыми кривыми показало значимое увеличение интегрального ответа сосудов группы ИТ, несмотря на более выраженный ответ групп ПРЖ и СД2 в сравнении с контролем. После инкубации с L-NNA произошло снижение ответа на АХ, наиболее выраженное в группе СД2. Ответ группы ПРЖ сопоставим с контрольной группой, ответ ИТ значительно больше, чем СД2. Инкубация с ZPP дала схожую картину, но снижение ответов было менее выраженным. IND не вносил значимых изменений, наибольшая сохранность ответа наблюдалась у группы ПРЖ.

После ИТ при СД2 в бедренных артериях происходит уменьшение вклада пути eNOS-sGC и увеличение роли калиевых каналов в реализацию АХ-индуцированного расслабления. В других условиях не весь эффект eNOS реализуется через sGC.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 17-75-30052.*

### **КОМПЬЮТЕРНАЯ МОДЕЛЬ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ К ИНОЗИТОЛТРИФОСФАТУ ФОСФОИНОЗИТИДАМИ МЕМБРАНЫ**

Коробкина Ю. Д.<sup>1\*</sup>, Пантелеев М. А.<sup>1,2</sup>, Свешникова А. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр им. Д. Рогачева, г. Москва*

\*e-mail: juliajessika@gmail.com

Внутриклеточный кальций ( $Ca^{2+}$ )—один из ключевых вторичных мессенджеров, управляющих клеточными процессами в тромбоцитах, например, секрецией гранул или изменением формы клетки. Основным регулятором концентрации  $Ca^{2+}$  является рецептор инозитол-1,4,5-трисфосфата (IP3) (IP3R), расположенный в мембране эндоплазматического ретикулума (ЭПР) или ядерной мембране. Он действует в качестве канала для высвобождения  $Ca^{2+}$  из депо. Одной из основных изоформ IP3R в тромбоците является IP3R1 типа (IP3R1). Существует ряд моделей,

описывающих активность IP3R1, однако лежащие в их основе экспериментальные данные, описывающие вероятность открытия IP3R1 типа, сильно зависят от типа клетки или органеллы, в которой они измеряются.

Целью настоящей работы является разработка достоверной математической модели IP3R1 типа, позволяющей описать существующие экспериментальные данные и проверить применимость существующих моделей для условий, соответствующих мембранам тромбоцита.

В качестве метода исследования на основе существующей модели (Sneyd J, 2002) построена математическая модель, представляющая собой систему дифференциально-алгебраических уравнений. В данной модели учитывается ингибирование IP3R1 фосфоинозидами (PIP) мембраны. Параметры модели подбирались автоматически по ранее опубликованным экспериментальным данным (Shinohara, 2011; Kaftan, 1997; Mak D-OD, 1998). Численное решение было получено методом LSODA с помощью ПО COPASI (<http://copasi.org>).

Предложенная модель, учитывающая ингибирование IP3R1 PIP мембраны, способна описать весь набор экспериментальных данных по зависимости вероятности открытия IP3R1 от концентрации  $Ca^{2+}$  и IP3 в различных органеллах. Также показано, что в простейшей системе, включающей IP3R1, АТФ-азу SERCA и протечку из депо, не наблюдается кальциевых осцилляций. Вместо этого кальций выходит на плато, что согласуется с литературными данными. Кроме того, модель предсказывает, что для концентраций PIP, соответствующих концентрации в тромбоците, ингибирование PIP снижает в покое активность IP3R1 в 4 раза.

Таким образом, построенная модель IP3R1, учитывающая ингибирование рецептора PIP, корректно описывает весь имеющийся набор экспериментальных данных. Также показано, что ингибирование PIP необходимо учитывать при моделировании IP3R1 в тромбоцитах.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-74-0005.*

### ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Коршунова А. А.<sup>1,2\*</sup>, Тихомирова И. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского, г. Ярославль

<sup>2</sup>ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», г. Ярославль

\*e-mail: alexandra.corshunowa@yandex.ru

**Введение.** Нормальное функционирование организма во многом определяется эффективностью кровотока на уровне микроциркуляции, где реализуются обменные процессы и поддерживается тканевой гомеостаз. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) – современный неинвазивный метод, позволяющий оценить состояние системы микроциркуляции и ее регуляторных механизмов.

**Методы исследования:** В исследование после получения добровольного информированного согласия были включены 24 практически здоровых добровольца, 52 пациента с начальными стадиями гонартроза и 45 пациентов с гонартрозом IV ст., которым было показано оперативное лечение. Состояние микроциркуляции и функционирование ее регуляторных механизмов оценивали методом ЛДФ с помощью портативных анализаторов «ЛАЗМА ПФ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), два анализатора крепили симметрично в области средней трети голени и одновременно фиксировали сигнал с обеих конечностей. С помощью программного обеспечения прибора рассчитывали показатель перфузии, ее вариабельности, показатели нутритивного и шунтового кровотока. Амплитудно-частотный спектр колебаний микрокровотока анализировали с помощью вейвлет-преобразования и рассчитывали амплитудные характеристики основных регуляторных ритмов микроциркуляции: эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, дыхательных и сердечных.

**Результаты.** У практически здоровых лиц не выявлено статистически значимых отличий в показателях перфузии и характеристик регуляторных ритмов микрокровотока для правой и левой конечности. У пациентов с левосторонним гонартрозом (ЛГА) показатель микроциркуляции в пораженной конечности был на 34 % ( $p < 0,01$ ) ниже, чем в контрлатеральной, поддержание микрокровотока требовало существенного напряжения регуляторных механизмов и в первую очередь ритмов кардиального генеза, обеспечивающих приток крови в микроциркуляторное русло. При тяжелой форме ЛГА разница в кровоснабжении пораженной и контрлатеральной конечности достигла 42 % ( $p < 0,01$ ). Для пациентов с правосторонним гонартрозом на ранней стадии разница между показателями перфузии пораженной и контрлатеральной конечностей составила 36 % ( $p < 0,01$ ), однако по мере прогрессирования заболевания эта разница уменьшилась до 28 % ( $p < 0,01$ ) за счет активизации всех регуляторных ритмов микроциркуляции – эндотелиальных, нейрогенных, миогенных, кардиальных и респираторных.

**Заключение.** Метод ЛДФ позволяет адекватно оценить состояние микроциркуляции и ее регуляторных механизмов, их вклад в обеспечение эффективности микрокровотока в нижних конечностях.



## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ УМЕРЕННЫХ ДОЗ КОФЕИНА НА ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Любов В. С. \*, Кузьмина А. Ю., Аюева С. С., Силантьева Д. И., Блохина А. С.

*Казанский федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: vlad-kat@inbox.ru

Употребление кофеина широко распространено в современном мире, при этом кофеин оказывает существенное влияние на работу сердечно-сосудистой системы. Однако результаты различных исследований переменны в зависимости от используемого источника кофеина, возрастной группы испытуемых и особенностей образа жизни.

Целью нашего исследования была оценка влияния однократного употребления двойной порции кофе на изменение показателей работы сердечно-сосудистой системы юношей и девушек в возрасте от 19 до 22 лет. В исследовании приняли участие 12 человек с их добровольного информированного согласия. Комбинированный тонометр Omron был использован для регистрации следующих параметров: систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ударный объем, минутный объем крови, пульсовое давление (ПД), периферическое сопротивление току крови рассчитывались по формулам. Измерения проводились до, через 10 и через 45 минут после приёма двойной порции кофе, содержащей 200 мг кофеина.

В нашем исследовании наблюдалось достоверное повышение ДАД с  $74 \pm 2.2$  мм. рт. ст. до  $77 \pm 2.2$  мм. рт. ст., тогда как САД и ПД оставалось без изменений. Также возросло и периферическое сопротивление току крови с  $1386 \pm 109$  дин. с./см до  $1571 \pm 132$  дин. с./см. В большей части исследований сообщается об увеличении как САД, так и ДАД. Данные эффекты связывают с антагонистическим действием кофеина на аденозиновые рецепторы и увеличением уровня катехоламинов.

В различных исследованиях показано как повышение, так и снижение ЧСС в зависимости от используемых концентраций кофеина. Сообщается об увеличении хронотропной функции сердца, увеличении ЧСС, что сопровождается повышением минутного объема крови. Нами было зарегистрировано достоверное снижение ЧСС с  $76 \pm 2.9$  уд./мин. до  $72 \pm 2.3$  уд./мин, которое сопровождалось уменьшением минутного объема крови с  $4600 \pm 260$  мл до  $4252 \pm 251$  мл, без достоверных изменений ударного объема. Повышение производительности сердца связывают с непосредственным влиянием кофеина на сердца, а также повышением уровня катехоламинов в крови, однако показано и возбуждение центров блуждающего нерва, что может объяснять снижение ЧСС в нашем случае. Все достоверные изменения показателей наблюдались к 45 минуте после употребления кофе.

Таким образом, двойная порция кофе, содержащая 200 мг кофеина, приводила к достоверному повышению ДАД, периферического сопротивления току крови, которое сочеталось со снижением ЧСС и минутной работы сердца.

## СВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЛОЖНОЙ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ И ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА С ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ

Макарова И. И. \*, Игнатова Ю. П., Яковлева К. Н.

*Тверской государственной медицинский университет Минздрава России, г. Тверь*

\*e-mail: physiologistma@mail.ru

**Цель исследования** – изучить связь сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) юношей с их индивидуально-типологическими особенностями. В обследовании с добровольного письменного согласия приняли участие 50 студентов второго курса Тверского ГМУ. Уровень экстраверсии – интроверсии оценивали по опроснику Айзенка с помощью компьютерного комплекса для психофизиологического тестирования «НС-психотест» («Нейрософт»). СЗМР исследовали портативным устройством УПФТ-1/30 – «Психофизиолог» («Медиком МТД»). Регистрацию кардиоинтервалографии осуществляли с помощью программного комплекса «КАД-03» («ДНК и К<sup>o</sup>») до и во время теста СЗМР. Статистический анализ проводили в программе Statistica 6.1. Анализ особенностей индивидуально-психологических характеристик позволил выделить экстра-, интро- и амбивертов (32, 30, 38 %). Среднее время реакции СЗМР менее 405 мс и суммарное число ошибок ( $ER = 1$ ) свидетельствуют о выше среднем качестве выполнения теста при высокой скорости реакций, об оптимальном сочетании быстрой реакции и безошибочности действий без значимых различий среди обследуемых групп. У всех юношей выявлен высокий уровень операторской работоспособности. Анализа ВСР показал нормотонический тип регуляции сердечного ритма у экстра-, амби- и интровертов в исходном состоянии. Выполнение зрительно-моторных тестов обследуемыми разных групп сопровождалось значимым увеличением лишь частоты сердечных сокращений (ЧСС) ( $p \leq 0,17$ ), что отражает адаптационные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, процесс поиска оптимального режима регуляции сердечного ритма. Проведение теста СЗМР оказывало влияние на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы обследуемых, что находит отражение в различиях ряда показателей кардиоинтервалограммы между экстравертами и интровертами. Значимые различия с группой амбивертов отсутствуют. ЧСС во время выполнения теста СЗМР значимо выше была у интровертов. Интровертированной личности даже в состоянии относительного покоя присущи элементы тревоги, их функциональное состояние более подвержено

влиянию неблагоприятных факторов. Ряд показателей ВСП (увеличение ИН при уменьшении Мо и  $\Delta X$ ; рост ВПР и однонаправленное изменение SDNN, RMSSD; значимо большее значение ПАПР) среди интровертов отражают превалирование симпатического отдела при выполнении теста СЗМР, что указывает на вероятность снижения функциональных возможностей организма.

### ПОКАЗАТЕЛИ КАРДИОРИТМА У СПОРТСМЕНОВ С НАРУШЕНИЕМ СЛУХА

Максимова А. С.\*, Литовченко О. Г.

*Сургутский государственный университет, г. Сургут*

\*e-mail: maximanna\_94@mail.ru

В настоящее время концепция сохранения и укрепления здоровья населения является приоритетной задачей социальной политики государства особенно для лиц с ограниченными возможностями здоровья.

**Цель исследования:** выявить особенности сердечного ритма у спортсменов-волейболистов с нарушением слуха.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы спортсмены мужского пола высокой спортивной квалификации. Для анализа и оценки текущего функционального состояния сердечно-сосудистой системы определяли следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), квадратный корень из суммы разностей кардиоинтервалов (RMSSD), число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс (pNN50), моду и амплитуду моды (АМо), вариационный размах (ВР), индексы напряжения (SI) и вегетативного равновесия (ИВР), суммарную мощность спектра (ТР), мощности высокочастотного (HF), низкочастотного (LF) и очень низкочастотного (VLF) компонентов спектра. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ STATISTICAv10.

**Результаты.** У спортсменов с нарушением слуха наблюдали низкие значения ЧСС ( $p=0,001$ ), АМо ( $p=0,03$ ), ПАПР ( $p=0,01$ ), ВПР ( $p=0,04$ ), индекса напряжения ( $p=0,03$ ), индекса LF/HF ( $p=0,05$ ) и высокие значения RMSSD ( $p=0,01$ ), pNN50 ( $p=0,007$ ), моды ( $p=0,01$ ) общей мощности спектра кардиоритма ( $p=0,05$ ), мощности дыхательных волн ( $p=0,04$ ). Основным компонентом спектра сердечного ритма у спортсменов с депривацией слуха являются низкочастотные волны 2-го порядка, относительный вклад которых составил от 30,00 до 51,00 % от общей спектральной мощности кардиоинтервалов.

**Заключение.** Формирование физиологических особенностей адаптационных механизмов у депривированных по слуху спортсменов заключалось в усиленном модулирующем влиянии вагуса на хронотропную функцию сердца (RMSSD от 45,00 до 66,00 мс), достаточной изменчивости последовательных кардиоинтервалов (pNN50 от 22 до 30 %, ВР– 0,36 мс, SDNN–62,79 мс) при умеренном стабилизирующем воздействии симпатических влияний на ритм сердца (АМо не более 50 %) и высоком уровне функциональных резервов сердечно-сосудистой системы (SI–59,20 усл.ед.) в условиях спортивного тренинга. Динамические изменения волновой структуры кардиоинтервалов у спортсменов с нарушением слуха характеризовались сниженной долей HF и высоким вкладом VLF, функциональную роль которого следует рассматривать как показатель повышенной активности эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции ритма сердца, возникающих в ответ на стрессовые воздействия.

### АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТА ГЕНА SCNN1G С ВЕРОЯТНОСТЬЮ РАЗВИТИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ И У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

Покоева З. А.\*, Пушкарёв Б. С., Большакова О. В., Витковский Ю. А.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

\*e-mail: zoya\_mihaleva@mail.ru

**Введение.** Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является распространенным мультифакториальным заболеванием, от которого страдают  $\leq 1$  миллиарда человек во всем мире. Несмотря на то, что повышенное артериальное давление (АД) является наследуемым признаком, исследование генетической архитектуры гипертонии у людей оказалось сложной задачей. Изучение причинных факторов в модулировании АД, таких как взаимодействие генов и окружающей среды и эпигенетические факторы, все чаще выдвигается на первый план. Чувствительный к амилориду эпителиальный натриевый канал (ENaC) участвует в регуляции реабсорбции  $\text{Na}^+$  в почечных канальцах и контролирует объем внеклеточной жидкости и АД путем модулирования осмолярности. Известно, что избыточная реабсорбция натрия почками увеличивает риск развития АГ.

**Методы исследования.** Материалом для исследования послужила выборка 106 пациентов (из них 74 % мужчин) с подтвержденным диагнозом АГ в возрасте  $45 \pm 9,7$  лет. Группой сравнения послужили 98 относительно здоровых жителей Забайкальского края (из них 55 % мужчин) в возрасте  $42,5 \pm 5,8$  лет. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

**Результаты.** При изучении распределения SNV гена SCNN1G (rs4401050) у пациентов с АГ и в группе контроле установлено, носительство генотипа GG в группе пациентов с АГ встречалось чаще, чем в группе контроля (63,2 и 40,1 % соответственно;  $\chi^2=12,26$ ,  $p=0,002$ ). Таким образом, носительство GG генотипа гена SCNN1G повышало

вероятность АГ у пациентов (ОШ=2,60, 95 % ДИ 1.48-4.57,  $p=0,002$ ). Среди пациентов в 1,2 раза чаще выявлялась аллель G с частотой 0,79 по сравнению с группой здоровых лиц – 0,67 ( $\chi^2=6,79$ ,  $p=0,009$ ). Носительство аллели A (генотипы AA+GA) ассоциировано с более низкой частотой встречаемости у пациентов с АГ (ОШ=0,56, 95 % ДИ 0,36-0,87,  $p=0,009$ ). Прогностическая значимость оценена с помощью ROC-анализа. Получено AUC=0,609 [ДИ 95 % 0,532-0,687],  $p=0,002$ , что свидетельствует о приемлемой диагностической точности фактора.

**Заключение.** Таким образом, это исследование позволяет сделать вывод о наличии связи SNV гена SCNN1G (rs4401050) с вероятностью развития артериальной гипертензии.

### РАЗРАБОТКА ПРОГРАММНОГО МОДУЛЯ ДЛЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Санарова К. Е.<sup>1\*</sup>, Карпов А. А.<sup>2</sup>, Шиленко Л. А.<sup>2</sup>, Красичков А. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: kse.sanarova@gmail.com

**Введение.** Гистологический анализ является одним из ключевых подходов к оценке ремоделирования сосудистого русла. Детальный количественный анализ структурных показателей сосудистой стенки требует значительного времени и квалификации исследователя. Имеющиеся программные средства недостаточно эффективны. **Цель.** Разработать алгоритм и программный модуль (ПМ) для автоматизированного анализа микрофотографий ветвей легочной артерии.

**Материалы и методы.** Для создания ПМ использовался язык программирования Python. Разработка алгоритма осуществлялась на основе 90 микрофотографий ветвей легочной артерии крысы, полученных с помощью микроскопа Eclipse Ni-U, окрашенных по методу Пикро-Маллори. ПМ в полуавтоматическом режиме определял границы сосудистой стенки и выраженность фиброзного ремоделирования. Ключевыми параметрами анализа были: индекс гипертрофии (ИГ), рассчитываемый как отношение площади сосудистой стенки к площади всего сосуда, и индекс фиброза (ИФ) – отношение площади коллагеновых волокон к общей площади сосудистой стенки. Для оценки точности разработанного алгоритма, полученные количественные данные сравнивались с результатами ручного анализа исследователя-эксперта.

**Результаты.** Для достижения поставленной цели был разработан алгоритм, состоящий из последовательных операций: классификация объект-фон микрофотографии, фильтрация, сегментация HSV и расчет численных показателей. Представление изображения в виде двумерного массива яркости  $I[x, y]$  позволило решить задачу классификации объект-фон методом Оцу, устанавливающим такой порог яркости, при сравнении с которым пиксели изображения разделялись на два класса: фоновые и пиксели объекта, соответствующие сосуду. Для фильтрации шумов применялся медианный фильтр – фильтруемому пикселу присваивалось значение медианны вариационного ряда пикселей, попавших в окрестность фильтра. Чтобы получить доступ к группам пикселей, характеризующих здоровую ткань или коллагеновые волокна, выполнялась сегментация в цветовом пространстве HSV. На основе граничных значений пропускаемых цветов формировались маски, соответствующие каждой группе. Совокупность этих операций позволила определить контуры и площади сосудистой стенки и отдельных фиброзных волокон. По результатам автоматизированного анализа ошибка оценки ИГ не превышала 3 %, ИФ – 6 %.

**Выводы.** Были разработаны алгоритм и ПМ, которые могут быть использованы для повышения эффективности анализа гистологических микрофотографий срезов сосудов.

*Финансовая поддержка: работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2021-291 от 15.04.2022 г. о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научного центра мирового уровня «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости»».*

### СРАВНЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РАЗВИТИИ УТОМЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ СТАТИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ МЫШЦ РУКИ И НОГИ

Тарасова О. С.<sup>1,2\*</sup>, Печерица М. А.<sup>2</sup>, Виноградова О. Л.<sup>1,2</sup>, Боровик А. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: ost.msu@gmail.com

Выраженность изменений артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) при физической нагрузке растет при развитии мышечного утомления и активации мышечного метаболического рефлекса (МР), однако

влияние МР на ударный объем (УО) сердца изучено мало. Тестирование работы МР часто проводят с использованием методики послерабочей артериальной окклюзии кровотока, которая не вполне воспроизводит работу этого механизма в «естественной» ситуации и, кроме того, мало пригодна для тестирования МР от рецепторов мышц нижних конечностей. Целью данной работы было комплексное сравнение изменений показателей системной гемодинамики при ритмических сокращениях мышц руки и ноги в статическом режиме в начале теста и при развитии выраженного утомления.

В экспериментах принимали участие 9 испытуемых-добровольцев (молодых мужчин), у которых непрерывно регистрировали системное АД (фотокомпенсационным методом), ударный объем (УО, алгоритм «ModelFlow») и ЭКГ (для вычисления ЧСС). Испытуемые выполняли повторные изометрические сокращения мышц-сгибателей руки в лучезапястном суставе или мышц-разгибателей ноги в коленном суставе с поддержанием заданного уровня нагрузки (40 % от максимального произвольного усилия) в течение 20 с и последующим 20-с отдыхом; работа продолжалась до развития выраженного утомления (отказа от работы).

Ритмические сокращения скелетных мышц сопровождалось повышением АД и ЧСС. УО, напротив, снижался при сокращениях обеих мышечных групп. По мере развития утомления увеличение АД и снижение УО, связанные с сокращением мышц, становились более выраженными. Влияние утомления на ЧСС и УО во время фазы отдыха проявлялись только в тесте с изометрическим сокращением мышц-разгибателей ноги (работа большой мышечной группы). Вычисление показателей минутного объема (МО) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПС) показало, что в состоянии утомления более выраженное повышение АД при сокращениях мышц руки связано с повышением МО, а при сокращениях мышц ноги – с повышением ОПС.

Впервые показано, что утомление различных мышечных групп сопровождается активацией разных компонентов МР – сердечного при работе мышц верхних конечностей и сосудистого при работе мышц нижних конечностей. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке методик оценки регуляции гемодинамики при сердечно-сосудистых заболеваниях, которые нередко сопряжены с нарушениями в скелетной мускулатуре и работе МР.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00331.*

### **ВЛИЯНИЕ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА И СУПЕРОКСИДНОГО АНИОН-РАДИКАЛА НА ВАЗОМОТОРНЫЕ РЕАКЦИИ АРТЕРИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И ЛОКОМОТОРНОЙ МУСКУЛАТУРЫ КРЫС**

Хлыстова М. А.<sup>1\*</sup>, Швецова А. А.<sup>1</sup>, Борзых А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: margaritakhlystova119@gmail.com

Дыхательные и локомоторные мышцы существенно отличаются паттернами сократительной активности, что может создавать разные условия для продукции активных форм кислорода (АФК). В гладкомышечных клетках и эндотелиоцитах выделяются супероксидный анион-радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ) и пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), которые принимают участие в регуляции сокращения и расслабления резистивных артерий. Основными ферментами, производящими  $O_2^{\cdot-}$  и  $H_2O_2$  в стенке артерий, являются NADPH-оксидазы (NOX1-4) и супероксиддисмутазы (SOD1-3). Цель работы – исследовать влияние АФК, продуцируемых NOX или SOD, на сокращение артерий, приносящих кровь к диафрагме (артерия диафрагмы, ДА) и трехглавой мышце плеча (глубокая артерия плеча, ПЛ).

Эксперименты проводили на половозрелых самцах крыс Вистар. Сократительные ответы на агонист  $\alpha 1$ -адренорецепторов метоксамин (MX, 0,01-100 мкМ) регистрировали в изометрическом миографе (DMT, Дания). Функциональный вклад NOX и SOD исследовали с использованием их ингибиторов. Влияние экзогенного  $H_2O_2$  (0,3-30 мкМ) оценивали путем его аппликации на предсокращенные MX сегменты.

Ингибирование NOX с помощью VAS2870 (3 мкМ) приводит к уменьшению сократительных ответов ДА и ПЛ с интактным эндотелием. Площадь под кривой сокращения (AUC) для ДА уменьшается на 42 %, для ПЛ – на 11 % ( $p < 0,05$ ). После удаления эндотелия ослабление сократительных ответов на фоне VAS2870 наблюдали в ДА, но не ПЛ. При ингибировании SOD (DETС, 1 мМ) обнаружено уменьшение сокращения ДА и ПЛ с удаленным эндотелием (уменьшение AUC на 47 % и 27 %, соответственно). Добавление экзогенного  $H_2O_2$  приводит к падению вызванного MX тонуса только в ДА с интактным эндотелием.

Итак, эндогенные АФК, выделяющиеся NOX и SOD, способствуют сокращению ДА и ПЛ. Мы предполагаем, что именно  $H_2O_2$  оказывает основной вклад в регуляцию сократительных ответов обеих артерий из-за большей стабильности. ДА, приносящая кровь к постоянно работающей диафрагме, более чувствительна к действию эндогенных и экзогенных АФК.

*Исследование выполнено по Программе фундаментальных научных исследований ГНЦ РФ-ИМБП РАН (тема 64.1).*

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОСТИ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ

Чхаидзе И. З.\*

*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: chkhaidze\_i@mail.ru

Системные нарушения микроциркуляции сопровождаются многими патологическими процессами. Однако особенности реактивности микрососудов и их функциональный резерв у животных разного пола недостаточно изучены. Целью работы явилось выявление гендерных особенностей реактивности сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс в условиях проведения пробы с локальным охлаждением. Исследование проводили на самцах и самках крыс линии Wistar. В эксперимент отбирались самки с устойчивым 4-х дневным эстральным циклом по данным кольпосцитограммы. Оценивали исходное состояние кровотока в коже методом лазерной доплеровской флоуметрии (Laser Doppler Monitor BLF21, Transonik Systems Inc., США) и изменение кровотока в условиях локального охлаждения с использованием контактного термоэлемента. Кровоток оценивали в перфузионных единицах. Наркотизированных крыс помещали на термостатируемый столик с ректальным датчиком температуры для контроля и поддержания постоянной температуры тела. Распределение температурных полей оценивали с помощью тепловизора FLIR ONE Pro. Реакция сосудов микроциркуляторного русла кожи крыс на локальную контактную гипотермию имела фазный характер: сразу после воздействия значительно снижались температура кожи и тканевой кровоток, затем наблюдалось повышение тканевого кровотока с последующим постепенным его снижением. Процент редуции кожного кровотока у самцов составил 54%, у самок – 47% от исходных значений. Максимальная перфузия после восстановления кровотока отмечена на 5-й минуте у самцов, на 3-й минуте у самок и составила 147% и 150%, соответственно. Определяли показатели кровотока кожи у самок крыс в разных фазах эстрального цикла. Исходный кровоток в разных фазах цикла достоверно не отличался. При этом в стадии проэструса, характеризующейся максимальной секрецией эстрогенов, вазоконстрикция в ходе локального охлаждения была менее выражена, чем в других фазах цикла. Максимальная перфузия после восстановления кровотока отмечена на 3-й минуте и составила 165% от исходных значений. В фазе диэструса, с низкой концентрацией эстрогенов, максимальная перфузия составила 146%. Полученные данные свидетельствуют, что исходный кровоток и перфузия после восстановления кровотока у самцов и самок крыс достоверно не отличались. При этом максимальная перфузия и резерв капиллярного кровотока у самок выше по сравнению с самцами, вероятно, ввиду существенного влияния эстрогенов на состояние сосудистого тонуса, что подтверждает роль эстрогенов в NO-образующей функции эндотелия.

## ИНГИБИТОР ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ И ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ИЗОФОРМ СУПЕРОКСИДИСМУТАЗЫ ОСЛАБЛЯЕТ СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКОЙ МЫШЦЫ АРТЕРИЙ КРЫС В ПЕРИОД РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Шатеева В. С.\*, Гайнуллина Д. К., Хлыстова М. А., Швецова А. А.

*МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: shateevav@mail.ru

Механизмы регуляции тонуса сосудов в период раннего постнатального онтогенеза существенно отличаются от таковых во взрослом возрасте. Функциональная роль различных ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (АФК), в том числе, супероксиддисмутаз, в регуляцию тонуса артерий продемонстрирована для взрослого организма, однако их вклад в период раннего постнатального онтогенеза изучен мало. Целью данной работы стало сравнить функциональную роль цитоплазматической и внеклеточной изоформ супероксиддисмутаз (SOD1 и SOD3, соответственно) в артериях взрослых крыс и крысят в период раннего постнатального онтогенеза.

В работе исследовали сократительные ответы подкожной артерии крысят в возрасте 11-15 дней и взрослых половозрелых (в возрасте 2-3 месяцев) самцов крыс Wistar в изометрическом режиме с использованием системы wire myograph.

Ингибитор SOD1 и SOD3–DETC (1 мМ) не оказал влияния на сократительные ответы подкожной артерии как взрослых крыс, так и крысят при наличии интактного эндотелия. Однако после удаления эндотелия инкубация с DETC приводила к выраженному ослаблению сократительных ответов артерий крысят, но не взрослых крыс. Примечательно, что в условиях фармакологической блокады одного из основных путей сосудорасширяющего влияния эндотелия, а именно, на фоне ингибитора NO-синтазы L-NNA (0,1 мМ), эффект DETC проявлялся в артериях крысят с интактным эндотелием.

Таким образом, SOD1 и SOD3 вносят существенный вклад в регуляцию тонуса артерий в период раннего постнатального онтогенеза, что проявляется при удалении эндотелия, либо же ослабления действия его NO-зависимой компоненты. Мы полагаем, что обнаруженное ослабление сокращения гладкой мышцы артерий на фоне ингибитора SOD1 и SOD3 может быть связано с проконстрикторным влиянием пероксида водорода, продуцируемым супероксиддисмутазами в норме (до блокады). Определить, этот ли механизм стоит за эффектами DETC, предстоит в дальнейших исследованиях.

*Финансовая поддержка: грант Российского Научного Фонда № 23-25-00056.*

**ПРОДУЦИРУЕМЫЕ NADPH-ОКСИДАЗАМИ АФК ОБЛАДАЮТ ВЫРАЖЕННЫМ ПРОКОНСТРИКТОРНЫМ ВЛИЯНИЕМ В ГЛАДКОЙ МЫШЦЕ АРТЕРИЙ КРЫС В ПЕРИОД РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА**

Швецова А. А.<sup>1\*</sup>, Гайнуллина Д. К.<sup>1</sup>, Макуха Ю. А.<sup>1</sup>, Борзых А. А.<sup>2</sup>, Тарасова О. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ-ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: anastasiashvetsova92@gmail.com

NADPH-оксидазы (NOXs) являются одними из основных ферментов, продуцирующих активные формы кислорода (АФК) в сосудах. АФК, в свою очередь, обладают вазомоторной ролью, а также регулируют пролиферацию и рост клеток сосудов – процессы, активно протекающие в организме на этапе раннего постнатального онтогенеза. Тем не менее, вклад АФК в регуляцию тонуса системных артерий в раннем постнатальном онтогенезе практически не изучен. Целью работы стало сравнить экспрессию и функциональную роль NOXs в артериях взрослых крыс и крысят, а также выявить возможные механизмы вазомоторного влияния продуцируемых NOXs АФК.

В работе исследовали сократительные ответы подкожной артерии на агонист  $\alpha_1$  адренорецепторов метоксамин у 12-15-дневных и взрослых самцов Wistar в изометрическом режиме с использованием системы wire myograph, а также оценивали содержание белка каталитических субъединиц NOXs в ткани артерий методом Вестерн блоттинга.

Содержание белка NOX2 и NOX4 было существенно выше в ткани подкожной артерии крысят по сравнению со взрослыми животными. Ингибитор NOXs VAS2870 (10 мкМ) не оказал влияния на сократительные ответы артерий взрослых крыс, но привел к выраженному ослаблению сокращения артерий крысят. Эффект VAS2870 в артериях крысят наблюдался как при наличии эндотелия, так и после его удаления. Обнаруженное нами проконстрикторное влияние АФК в артериях крысят не было связано с активацией фермента Rho-киназы: ингибитор Rho-киназы Y27632 (3 мкМ) не устранил эффект VAS2870.

Таким образом, продуцируемые NOXs АФК обладают выраженным проконстрикторным влиянием в гладкой мышце подкожной артерии крысят, но не взрослых крыс, что может быть связано с большим количеством фермента в артериях в период раннего постнатального онтогенеза. При этом фермент Rho-киназа не является основным посредником проконстрикторного влияния продуцируемых NOXs АФК в раннем постнатальном периоде. Поиск механизмов проконстрикторного действия продуцируемых NOXs АФК является предметом дальнейших исследований.

*Финансовая поддержка: грант Российского Научного Фонда № 23-25-00056.*

---

**Симпозиум Факторы раннего онтогенеза**

**ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЯМ ПАМЯТИ И ИЗМЕНЕНИЯМ В НИТРЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ МОЗГА У ПОТОМСТВА КРЫС**

Башкатова В. Г.<sup>1,\*</sup>, Maurice T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, г. Москва

<sup>2</sup>MMDN, University of Montpellier, France

\*e-mail: v.bashkatova@nphys.ru

В последние годы в мире увеличивается число женщин, употребляющих в период беременности психоактивные вещества, в частности, психомоторные стимуляторы. Показано, что это может вести к преждевременным родам и задержке развития их потомства. Установлено, что у таких детей часто отмечается синдром дефицита **внимания** и гиперактивности. Вместе с тем, возможные механизмы последствий пренатального стресса, обусловленного употреблением психостимуляторов, остаются до сих пор малоизученными. В ряде недавних исследований показано, что нейрональный мессенджер – оксид азота (NO) может быть вовлечен как в развитие процессов нейропластичности, так и в реализацию эффектов психостимуляторов. Целью данной работы было исследование влияния пренатального воздействия психостимуляторов на развитие когнитивных функций потомства крыс, а также вклада нитрергической системы мозга в эти процессы. Эксперименты были выполнены на крысах-самцах линии Вистар. Все процедуры с животными проводились в соответствии с требованиями Комитета по НИИНФ им. П. К. Анохина (номер разрешения 347) и Директивой Совета Европейского сообщества (2010/63/UE). В экспериментальные группы были включены крысы, рожденные от самок, которым вводили в течение всего срока беременности психостимуляторы различной природы (кокаин, амфетамин, кофеин). Контрольные группы составили животные, полученные от самок крыс, получавших на протяжении всего срока беременности воду. Генерацию NO в структурах мозга определяли методом электронного парамагнитного резонанса. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой. Обучение крыс пространственному

навыку было проведено в водном лабиринте Морриса. Обнаружено, что у крыс, пренатально получавших психостимуляторы, отмечались когнитивные нарушения различной степени выраженности по сравнению с показателями контрольной группы. Показано, что пренатальный стресс, вызванный введением психостимуляторов кокаина и амфетамина, приводил к значительному усилению генерации NO и интенсификации процессов ПОЛ в гиппокампе крыс. Ингибирование NO-синтазы оказывало благоприятное влияние на когнитивные функции потомства крыс, подвергнутого пренатальному воздействию психостимуляторов. Таким образом, полученные данные подтверждают выдвинутую гипотезу о важной роли нитрергической системы мозга в механизмах постнатального онтогенеза в условиях пренатального введения психостимуляторов.

### **ВЛИЯНИЕ ДОНОРОВ СЕРОВОДОРОДА И ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В НА РАННЕЕ РАЗВИТИЕ КРЫСЯТ С ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ**

Богатова К. С.\*, Скрипникова В. В., Яковлева О. В., Ситдикова Г. Ф.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: kowarik.ru@yandex.ru

Гипергомоцистеинемия (ГГц)—состояние, которое возникает из-за дефицита кофакторов (витаминов группы В) или мутации генов, кодирующих ферменты цикла метаболизма метионина (Mutairi, 2020). Гомоцистеин образует активные формы кислорода (АФК), приводя к окислительному стрессу, что вызывает повреждение нейронов, нарушая развитие нервной системы плода (Agtunyan et al., 2023). Сероводород ( $H_2S$ ) и витамины группы В нейтрализуют АФК, защищая нейроны от окислительного стресса (Yakovleva et al., 2018; Mikkelsen, Apostolopoulos, 2018). Цель работы—изучить влияние доноров  $H_2S$  (NaHS и NAC) и витаминов В6, В9, В12 на развитие крысят с пренатальной ГГц.

Было сформировано 5 групп крыс линии *Wistar* в возрасте 2-20 дней от рождения: 1) контроль—крысята, полученные от самок, находящихся на стандартном рационе питания, 2) ГГц—крысята от самок на метиониновой диете (7 мг/кг), 3) ГГц+NaHS—крысята от самок на метиониновой диете, получавших инъекции NaHS (3 мг/кг), 4) ГГц+NAC—крысята от самок на метиониновой диете, получавших инъекции NAC (20 мг/кг), 5) ГГц+В—крысята от самок на метиониновой диете, получавших витамины В6 (10 мкг/кг), В9 (0.25 мкг/кг), В12 (0.25 мкг/кг). В ходе исследования регистрировали массу тела при рождении и количество животных в помете, оценивали скорость физического развития (день отлипания ушной раковины, появления первичного волосяного покрова, резцов и открытия глаз) и формирование сенсомоторных рефлексов в тестах «переворот в падении», «избегание обрыва с визуальным контролем», «обонятельная реакция».

Выявлена сниженная масса тела и меньшее количество животных в помете группы ГГц относительно контроля. Размер помета и масса тела крысят в группах ГГц+NaHS, ГГц+NAC и ГГц+В были больше, чем в группе ГГц. Скорость физического развития была одинакова во всех группах. Формирование сенсомоторных рефлексов было замедлено в группе ГГц относительно контроля, тогда как в группах ГГц+NaHS и ГГц+В скорость развития данных рефлексов восстанавливалась. У животных группы ГГц+NAC скорость созревания рефлекса «переворот в падении» восстанавливалась, но развитие рефлексов «избегание обрыва с визуальным контролем» и «обонятельная реакция» оставалось замедленным.

Таким образом, введение витаминов группы В и донора  $H_2S$  (NaHS) в эмбриональный период благоприятно влияет на развитие нервной системы потомства, снижая негативное воздействие окислительного стресса на организм.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00100-П.*

### **АКТИВАЦИЯ АУТОФАГИИ И НЕЙРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ТКАНИ МОЗГА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЮ**

Васильев Д. С.<sup>1,\*</sup>, Туманова Н. Л.<sup>1</sup>, Щербицкая А. Д.<sup>1</sup>, Михель А. В.<sup>1,2</sup>, Арутюнян А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины имени Д. О. Отта, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: dvasilyev@bk.ru

Пренатальная гипергомоцистеинемия (пГГц)—состояние организма при повышенном уровне содержания в тканях токсичной аминокислоты гомоцистеина, которая способна вызывать нарушение развития головного мозга, сопровождающееся гибелью нейронов в постнатальном онтогенезе. Однако молекулярные механизмы клеточной гибели, задействованные в развитии этого патологического состояния, слабо изучены. Нами получены первые данные о возможности активации механизмов аутофагии и нейровоспаления у пГГц крыс в эмбриональном и постнатальном периодах онтогенеза. пГГц создавали путём перорального введения беременным самкам 0,15 %-го водного раствора L-метионина ежедневно, начиная с четвертого дня после оплодотворения и до родоразрешения. Ткань коры и гиппокампа мозга потомства анализировали с использованием электронной микроскопии и иммунохимического метода визуализации нейрональных и глиальных маркерных белков. Исследование проводили на 20 день пре-

натального развития (E20), когда отмечается повышенный уровень гомоцистеина в ткани мозга эмбрионов, а также на 5 и 30 дни постнатального онтогенеза (P5, P30), когда он нормализовался и не мог оказывать прямого воздействия на нервную ткань. В ткани мозга эмбрионов пГГЦ группы на E20 наблюдались признаки патологических изменений нервной ткани: области лизиса клеточных органоидов в цитоплазме, расслоение ядерной оболочки с образованием карманов между слоями, наличие лопастных и деформированных ядер. В цитоплазме дегенерирующих клеток и в их отростках отмечали появление мультиламеллярных телец и аутофагосом. В постнатальном периоде, начиная с P5, у пГГЦ крысят также присутствовали аутофагосомы и скопления лизосом в цитоплазме нейронов, вблизи от цистерн эндоплазматического ретикулума, а также в дендритных отростках. К концу первого месяца постнатального развития, на фоне гибели нейронов, отмечалось развитие микро- и астроглиоза, а также повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6) в ткани новой коры и гиппокампа. Полученные данные свидетельствуют о возможности вовлечения аутофагии в процесс гибели нейронов на эмбриональной стадии и в раннем постнатальном онтогенезе пГГЦ животных. Активация нейровоспалительных механизмов к концу первого месяца после рождения может стимулировать отставленную гибель нейронов после нормализации уровня гомоцистеина в ткани мозга.

*Поддержано Российским научным фондом (проект № 22-15-00393).*

### **КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА ГИППОКАМПА: РОЛЬ МИКРОГЛИИ И АСТРОГЛИИ**

Манолова А. О.\*, Степаничев М. Ю., Квичанский А. А., Лазарева Н. А., Гуляева Н. В.

*ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: anna.manolova@ihna.ru

Стрессирующие воздействия в период раннего онтогенеза меняют динамику созревания структур мозга и их связей. Последствия этих изменений на клеточно-молекулярном и поведенческом уровнях наблюдаются в последующие значительно отдаленные периоды. Известно, что одно и то же стрессорное воздействие в разные периоды онтогенеза может приводить к развитию разных последствий. Очевидно, что характер и выраженность этих последствий зависят от степени зрелости структуры мозга и связей между структурами в момент воздействия. Любой значимый процесс в мозге, сопровождающий онтогенез (нейрогенез, апоптоз, синаптогенез, миелинизация) совпадает и со значительными перестройками глиальных клеток – микроглии, астроглии и олигодендроцитов. Так, у крыс окончание созревания микроглии в гиппокампе приходится на конец второй постнатальной недели, что совпадает с окончанием массивированного апоптоза. Созревание астроглии продолжается дольше, проходя на всем протяжении активного синаптогенеза (третья постнатальная неделя). Известно, что воздействие на незрелые глиальные клетки «перепрограммирует» их таким образом, что во взрослом мозге реакция глии на стрессирующее воздействие с большей вероятностью имеет нейродегенеративную направленность, чем нейропротекторную. Формирование общей картины изменений нейронов и глии в различные критические периоды в условиях нормального и нарушенного «ранним стрессом» онтогенеза представляется актуальной научной задачей. Такое сопоставление необходимо для понимания механизмов заболеваний, ассоциированных со стрессом в детском возрасте.

В докладе будут рассмотрены современные представления о роли микроглии и астроглии в постнатальный период созревания гиппокампа, а также данные об изменении функционирования глиальных клеток вследствие стрессирующих воздействий в раннем онтогенезе. Будут представлены собственные экспериментальные данные, полученные на модели неонатального провоспалительного стресса (подкожная инъекция бактериального липополисахарида в дозе 50 мкг/кг на 3-й и 5-й постнатальные дни), включая изменения морфологических характеристик микроглии и астроглии в различные периоды созревания мозга (в т. ч. во взрослом мозге). Полученные результаты позволяют сформировать представление о тесной связи стадий развития микро- и астроглии со стадиями гиппокампального нейроонтогенеза и свидетельствуют о том, что морфологические характеристики глии могут служить достоверным показателем длительных изменений в гиппокампе, вызванных стрессом в раннем онтогенезе.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00463.*

### **ТРАНСПЛАЦЕНТАРНЫЙ ТРАНСПОРТ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И НАРУШЕНИЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ МАТЕРИ**

Милютин Ю. П.<sup>1</sup>, Керкешко Г. О.<sup>1</sup>, Щербицкая А. Д.<sup>1,2</sup>, Михель А. В.<sup>1,2</sup>, Залозная И. В.<sup>1</sup>, Траль Т. Г.<sup>1</sup>,

Арутюнян А. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: milyutina1010@mail.ru

Повышение уровня гомоцистеина в крови матери (гипергомоцистеинемия, ГГЦ), считается фактором риска развития осложнений беременности, возникновения врожденных нарушений и задержки внутриутробного роста



плода. Выяснение молекулярных и клеточных механизмов, посредством которых морфологические и функциональные нарушения в плаценте, в том числе ее транспортной функции, вызванные ГГЦ, могут вносить вклад в негативное воздействие на развитие плода, пока представляется нерешенной проблемой. Нами изучено влияния ГГЦ матери, вызываемой ежедневным пероральным введением беременным крысам водного раствора L-метионина (0,6 г/кг массы), на морфологию плаценты, содержание и транспорт питательных веществ в системе «мать-плацента плод» с помощью анализа концентрации аминокислот и глюкозы в сыворотке крови матери и плода, уровня их транспортеров и активации компонентов системы mTOR в плаценте. При ГГЦ на сроке E20 наблюдалось слабое развитие зоны лабиринта плаценты, сопровождающееся снижением ее ширины и сужением синусоидального пространства. В зоне спонгиозотрофобласта уже на E14 и далее на E20 на фоне ГГЦ по сравнению с контролем наблюдалось утолщение трофобластических колонн и сужение гнездовых пространств с уменьшением количества гликогеновых клеток. При ГГЦ снижалась толщина слоя гигантских клеток трофобласта. В материнской части плаценты, при ГГЦ, показано увеличение уровня ключевого регулятора трансплацентарного транспорта – белка mTOR, в плодной – активация фактора инициации трансляции 4E-связывающего белка 1 (4-EBP1). Несмотря на снижение массы тела плода при ГГЦ не обнаружено изменения содержания транспортеров глюкозы GLUTs на мембране синцитиотрофобласта, уровня глюкозы в крови матери и плода. Установлено, что под воздействием ГГЦ в сыворотке крови матери наблюдается повышение уровня большинства аминокислот, при этом уровень Met не изменялся. В крови плодов, напротив, показано снижение уровня Met, Ser, Gln, Trp при повышении Hcy, Val и Lys. Для ряда аминокислот при ГГЦ отмечено нарушение трансплацентарного транспорта, выраженное в снижении отношения их концентрации в крови плодов к уровню в крови матери. Это может быть связано с изменением экспрессии соответствующих транспортеров на мембране синцитиотрофобласта и/или с вынужденной конкуренцией аминокислот за транспортеры, в результате чего перенос необходимых аминокислот через плаценту оказывается сниженным, что может повлечь за собой нарушения развития плода.

*Поддержано Российским научным фондом (проект № 22-15-00393).*

### **L-ДОФА – САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ НЕЙРОТРАНСМИТТЕР ИЛИ ПРЕДШЕСТВЕННИК ДОФАМИНА, СИНТЕЗИРУЕМЫЙ В НЕЙРОНАХ ЧАСТИЧНО ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП, В ОНТОГЕНЕЗЕ?**

Пронина Т. С. \*, Павлова Е. Н., Угрюмов М. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва*

\* e-mail: [tatiana.pronina@mail.ru](mailto:tatiana.pronina@mail.ru)

С 1980-х годов концепция богатых дофамином (ДА) мозговых центров как скоплений только дофаминергических нейронов была коренным образом пересмотрена. Было показано, что помимо дофаминергических нейронов в большинстве этих центров присутствуют недофаминергические нейроны, экспрессирующие по одному из ферментов синтеза ДА («моноферментные» нейроны): тирозингидроксилазу (ТГ) или декарбоксилазу ароматических L-аминокислот (ДАА). Нами были получены доказательства того, что перивентрикулярное ядро (ПеВЯ) гипоталамуса является одним из центров, содержащих дофаминергические и моноферментные нейроны. Используя двойное иммуноокрашивание по ТГ и ДАА, показано, что нейроны экспрессирующие ферменты синтеза ДА появляются в пренатальный период на 18 эмбриональный день (Э18). В перинатальном периоде (на 5 постнатальный день, П5) общее число этих нейронов увеличивается втрое, а в препубертатный период (на П30) составляет почти три тысячи. По данным высокоэффективной жидкостной хроматографии, с Э21 ПеВЯ содержит L-диоксифенилаланин (L-ДОФА) и ДА, которые являются конечными синтетическими продуктами соответственно в моноферментных ТГ-нейронах и биферментных нейронах. На П5 содержание L-ДОФА, увеличивается в 3 раза по сравнению с пренатальным периодом, и увеличивается к П30. При этом было показано, что L-ДОФА, который продуцируется ТГ-моноферментными нейронами, не включается в синтез ДА, а вероятно является самостоятельным нейротрансмиттером в данной области, как в ранний постнатальный период, так и в препубертатный период. Наряду с этим, содержание ДА, который синтезируется в дофаминергических нейронах, в ПеВЯ увеличивается в период с Э21 по П30, более чем в 10 раз. Конфокальная микроскопия показала, что в ПеВЯ все типы нейронов и их отростков находятся в тесной взаимосвязи, что свидетельствует об их взаимной регуляции с помощью L-ДОФА и ДА. Кроме того, моноферментные и дофаминергические волокна близки к III желудочку мозга: они располагаются в субэпендимной зоне, между эпендимными клетками и супраэпендимно. Эти наблюдения позволяют предположить, что эти волокна доставляют L-ДОФА и ДА в спинномозговую жидкость, участвуя в нейроэндокринной регуляции головного мозга. Таким образом, получены доказательства того, что ПеВЯ является одним из крупнейших дофамин-продуцирующих центров головного мозга, содержащих моноферментные и дофаминергические нейроны, продуцирующие L-ДОФА и ДА, как конечные нейротрансмиттеры.

*Финансовая поддержка: грант Минобрнауки № 075-15-2020-795.*

**СКЛОННОСТЬ К НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ВЗРОСЛЫХ КРЫС,  
ПЕРЕЖИВШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ, И МЕХАНИЗМЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЕЕ  
РАЗВИТИЮ**

Стратилов В. А.<sup>1\*</sup>, Ветровой О. В.<sup>1,2</sup>, Потапова С.<sup>2</sup>, Тюлькова Е. И.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> *Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: stratilov.v@icloud.com

На сегодняшний день накоплено множество данных о наследственных факторах предрасположенности к зависимостям, а также получены убедительные доказательства существенной роли нарушений пренатального развития в формировании склонности к потреблению наркотических веществ. Анамнезы пациентов указывают на роль стресса матери во время созревания мозга плода в формировании нарушений развития лимбической системы, но до сих пор не достигнуто понимание конкретных механизмов.

В рамках настоящей работы на крысах нами была проведена оценка роли пренатальной гипоксии (PSH), являющейся частным случаем пренатального стресса, в формировании предрасположенности к никотиновой зависимости во взрослом возрасте, а также оценка механизмов, лежащих в ее основе.

Крысы, пережившие PSH на 14-16 сутки эмбрионального развития, во взрослом возрасте отличаются повышенной предрасположенностью к потреблению никотина в условиях свободного выбора, а также после хронического потребления никотина демонстрируют признаки выраженного синдрома отмены. В прилежащем ядре стриатума (NAc) ПГ крыс выявлено увеличение фосфорилирования, активируемого дофамином и супрессируемого глутаматом белка DARPP-32 при отсутствии изменений количества дофамина и дофаминовых рецепторов обоих подтипов. В совокупности с данными об экспрессии генов ферментов метаболизма глутамата и чувствительных к никотину холинергических рецепторов nAChR7 (ген *chrna7*) в иннервирующих мезолимбическую систему глутаматергических структурах мозга и результатами иммунофлуоресцентного картирования глутаматергических проекций, эти данные свидетельствуют о нарушении глутаматной регуляции мезолимбической системы у PSH крыс. Данные по сниженной экспрессии гена *chrna7* в префронтальной коре и гиппокампе выявляют фенотип, сходный с таковым у лиц, страдающих шизофренией и испытывающих высокую потребность к потреблению никотина, а тест вздрагивания, демонстрирующий нормализацию скорости реакции у PSH крыс при потреблении никотина, может косвенно подтверждать эту гипотезу.

**Таким образом можно заключить, что пренатальная гипоксия вызывает** ослабление глутаматного эфферентного сигналинга стриатума, что вероятно компенсируется потреблением никотина и приводит к развитию симптомов физической зависимости.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-75-00003.*

---

**Постерная секция: Факторы раннего онтогенеза**

**ВОЗМОЖНОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СТРУКТУРНЫХ ПАРАМЕТРОВ РАЗВИТИЯ  
ПЛАЦЕНТЫ ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И НОВАЯ РЕГУЛЯТОРНАЯ  
ФУНКЦИЯ SRC-КИНАЗ**

Боков Д. А.\*, Осипова Г. С., Горьков Д. А.

*Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург*

\*e-mail: cells-tissue\_bda@mail.ru

Проблема становления регуляторных условий восстановления структур плаценты, индукции компенсаторно-приспособительных процессов в ней недостаточно разработана в аспекте верификации генетического контроля эффективных гистогенезов репарации с учётом возможно специфичных путей экспрессии генов и реализации генетической информации в тканях – производных трофобласта в сравнении с тканями – производными эмбриобласта и тканями материнского организма. Интерес представляет роль SRC-киназ в трансдукции сигналов от факторов роста в провизорных тканях плаценты как элемент активного механизма восстановления повреждённых структур плаценты. В дефинитивных тканях ген SRC не экспрессируется, являясь протоонкогеном. С целью оценки регуляторной роли src-киназ в контроле динамики восстановления структурно-функциональных параметров плаценты провели опыт по моделированию токсического поражения организма самок крыс Wistar (30 животных в импактной группе и 10 – в контрольной) пылевидными формами меди – загрязнителями медеплавильного производства. Для этого с первого дня беременности, каждые три дня в бедренную группу мышц инъецировали взвесь в физиологическом растворе наночастиц меди (размер 100 нм) в объёме 0,2 мл, приготовленную в ультразвуковой ванне. Концентрация вводимого вещества составила 0,5 мг/кг (максимально переносимая доза данного типа частиц – 2,5 мг). Всего осуществлено 6 инъекций. На 18-й день беременности животные выводились из эксперимента. Гистологический анализ

проведён после окраски препаратов гематоксилином Майера и эозином и морфометрии. Иммуногистохимически выявляли экспрессию гена SRC по накоплению в клетках его белковых продуктов. Установлено, что наночастицы меди, оказывая токсическое воздействие на структуры плаценты, обуславливают появление признаков её незрелости. В частности, в два раз (до 10%) увеличивается объём незрелого трофобласта. Регистрируется на 20-30% снижение терминальных балок лабиринтной зоны, уменьшается на 12-15% масса плаценты. При этом в плаценте появляются очаги деструкции и некроза, воспаления и разрастания соединительной ткани. На фоне развивающихся процессов повреждения индуцируется компенсаторно-приспособительная перестройка плаценты. В частности, наблюдается интенсивное новообразование балок. Здесь и в хориональном эпителии и в фетальной строме появляется много SRC-позитивных клеток, что указывает на вероятную регуляторную роль src-rbyfr в процессах репарации.

### **ИНДУКЦИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА В ПЛАЦЕНТЕ И МОЗГЕ ПЛОДА ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Залозняя И. В.<sup>1,\*</sup>, Милютин Ю. П.<sup>1</sup>, Керкешко Г. О.<sup>1</sup>, Щербицкая А. Д.<sup>1,2</sup>, Михель А. В.<sup>1,2</sup>, Бочковский С. К.<sup>1</sup>, Арутюнян А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии

им. Д. О. Отта, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,

г. Санкт-Петербург

\*e-mail: irinabiolog@rambler.ru

Пренатальная гипергомоцистеинемия (ПГГЦ), связанная с накоплением в крови матери гомоцистеина (ГЦ), тесно ассоциирована с повышенным риском развития осложнений беременности и задержкой внутриутробного развития плода. Окислительный стресс (ОС) является первичным механизмом, обуславливающим патологические эффекты гипергомоцистеинемии (ГГЦ). При беременности ГГЦ за счет индукции ОС способна усиливать процессы апоптоза в плаценте, приводя к ее дисфункции. Мозг плода особенно уязвим к последствиям плацентарных нарушений. Предполагается, что исходной причиной многих нейроразвивающихся расстройств у потомства являются патофизиологические изменения в плаценте матери, приводящие к нарушениям внутриутробного развития мозга плода.

ПГГЦ индуцировали введением метионина беременным самкам крыс с 4-го по 19 день беременности в дозе 0,6 мг/кг массы тела. Плаценты и мозг плодов извлекали на 20 день беременности. Плаценту разделяли на МЧП (базальная часть) и ПЧП (лабиринтная часть). О степени развития ОС судили по содержанию в сыворотке крови беременных самок крыс, плацентах и мозге плодов продуктов окислительной модификации макромолекул: липидов при измерении уровня малонового диальдегида (МДА) с использованием тиобарбитуровой кислоты и белков при помощи набора OxyBlot™ Protein Oxidation Detection Kit. Состояние антиокислительной системы (АОС) оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД). Интенсивность апоптотических процессов определяли по содержанию каспазы-3 в ткани мозга плодов и плаценте методом иммуноблоттинга. На 20 день беременности было обнаружено повышение уровня МДА в сыворотке крови самок крыс, в ПЧП и мозге плода при ПГГЦ по сравнению с контролем и увеличение степени окислительной модификации белков в МЧП. Активность СОД не изменялась во всех исследованных структурах. Содержание активной изоформы каспазы-3, запускающей процессы клеточной гибели, под действием ПГГЦ достоверно повышалось в МЧП и не изменялось в мозге плодов. Отсутствие изменений исследуемых показателей в крови и мозге плода свидетельствует о защитной роли трансплацентарного барьера в развитии ОС, вызванного ПГГЦ. Выраженность ОС, индуцируемого ПГГЦ, различается в материнской и плодной части плаценты. Наряду с этим, в формирующемся мозге плода отмечается повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов, способное приводить к его повреждению и вызывать стойкое нарушение когнитивных функций в отдаленной перспективе.

Поддержано Российским научным фондом (проект № 22-15-00393).

### **ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА СТРУКТУРУ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦИРКУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ И КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ КРЫС**

Каденов А. Н.<sup>1,\*</sup>, Михель А. В.<sup>1,2</sup>, Васильев Д. С.<sup>1,2</sup>, Арутюнян А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии

им. Д. О. Отта, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kadenov2000@mail.ru

Патологические воздействия, влияющие в период беременности на функциональное состояние плаценты, могут приводить к негативным изменениям в организме плода. Одним из таких токсических факторов является материнская гипергомоцистеинемия (ГГЦ). Показано, что высокий уровень гомоцистеина в организме матери вызывает нарушение инвазии трофобласта, влияет на маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки (повреждение стенок кровеносных сосудов, увеличение свертываемости крови), может стать причиной отслойки плаценты,

что ведет к ранним выкидышам, хронической внутриутробной гипоксии и развития окислительного стресса в мозге плода. Однако существует крайне мало работ, посвященных изучению процессов патогенеза структуры плаценты при пренатальной ГГЦ. Исследование проводилось на половозрелых самках крыс линии Wistar. Животные были разделены на 2 группы. С 4-го дня беременности и до родоразрешения подопытной группе перорально вводили 0,15 %-водный раствор L-метионина, контрольной – воду. Плаценты извлекали на 20-й день беременности, фиксировали в 10 %-ном нейтральном формалине, после чего получали срезы толщиной 17 мкм с помощью замораживающего микротом-криостата. Окрашивание производилось гематоксилином и эозином. Определяли площадь микротромбов лакун и капилляров плаценты, а также площадь свободных просветов. Проводилась электронная микроскопия. Было обнаружено статистически значимое увеличение площади микротромбов в группе с материнской ГГЦ. При анализе свободных просветов достоверных отличий относительно контроля обнаружено не было. В группе с пренатальной ГГЦ наблюдались патологические изменения клеток трофобласта плаценты, а также патологическое накопление липидных гранул, электронно-плотных телец и коллагеновых волокон в их цитоплазме. Полученные результаты могут свидетельствовать о наличии патологических изменений и развитии микротромбоза в плаценте крыс при экспериментальной ГГЦ.

*Финансовая поддержка: Поддержано Российским научным фондом (проект № 22-15-00393).*

### **ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МАРГАНЦА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПОТОМСТВА**

Казакова Т. В. \*, Маршинская О. В.

*ФГБНУ «Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук», г. Оренбург*

\*e-mail: vaisvais13@mail.ru

Пренатальный период играет ключевую роль в развитии организма. На данном этапе плод наиболее уязвим и чувствителен к воздействию любых неблагоприятных факторов, включая избыточное поступление марганца. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что неблагоприятные условия окружающей среды и стресс в период внутриутробного развития могут привести к целому комплексу функциональных и структурных нарушений в системах организма. В связи с чем целью исследования явилось изучение эффектов пренатального воздействия марганца на морфофункциональные показатели потомства.

Половозрелые самки крыс линии Wistar были разделены на контрольную (n=10) и опытную (n=10) группы. Животные опытной группы в предгестационный период (28 дней) и период гестации (≈ 23 дня) получали основной рацион (ОР) с добавлением сульфата марганца в дозе 1433 мг/кг (патент № 2794816). Животные контрольной группы находились на ОР. Из полученного потомства отбирали самцов и распределяли по соответствующим группам. Проводилось изучение физического развития крысят в период грудного вскармливания, еженедельное определение массы тела.

Обнаружено, что животные, подвергшиеся пренатальному воздействию марганца, отставали в физическом развитии. Вес и размер опытных животных при рождении был достоверно ниже, чем в группе контроля на 20 % (p=0,02). Достоверные различия в массе сохранялись и в старшем возрасте животных – на 2, 4, 5, 7 и 8-ю недели постнатального развития вес крыс статистически значимо продолжал оставаться ниже контрольных значений на 19 %, 24 %, 37 %, 29 %, соответственно. Отмечались более поздние сроки открытия глаз, формирования шерстяного покрова и прорезывания резцов.

Анализ полученных данных дает основание утверждать, что пренатальное воздействие марганца оказывает негативное влияние на физическое развитие крысят, начиная с раннего периода и заканчивая более поздним онтогенезом.

*Исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (FNWZ-2022-0011).*

### **ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СЕНСОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ У КРЫС С ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫМ НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ДОФАМИНА**

Карпенко М. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Трактиров Д. С.<sup>1</sup>, Куликова Е. Д.<sup>2</sup>, Пестерева Н. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: mnkarpenko@mail.ru

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является одним из наиболее распространенных поведенческих расстройств в детской популяции. Этиология СДВГ до сих пор неизвестна, но дофаминовая теория развития данной формы патологии является наиболее подтвержденной экспериментально. В её пользу говорит тот факт, что симптомы данного расстройства успешно купируются агонистами катехоламинов. Однако препараты ле-

водопы мало эффективны при СДВГ, что указывает на отсутствие истинного дефицита дофамина в мозге пациентов. Вероятно, имеет место дисбаланс между внутриклеточным и внеклеточным содержанием дофамина. С этой точки зрения, крысы с нокаутом гена транспортера дофамина (DAT-KO крысы), для которых при сниженном синтезе дофамина и уменьшении его везикулярного запаса характерно повышенное содержание внеклеточного дофамина и аномальное соотношение D1/D2 рецепторов дофамина, являются хорошей животной моделью СДВГ. Целью данной работы было выявление особенностей формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства крыс линии DAT-KO при их естественном развитии. Для получения потомства скрещивали крыс-гетерозигот по нокауту гена дофаминового транспортера DAT (DAT-HET), животные любезно предоставлены Раулем Гайнетдиновым. Для оценки скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов у потомства использовали следующие тесты: «Переворот на плоскости», «Отрицательный геотаксис», «Избегание обрыва», «Реакция на акустический стимул», «Обонятельная реакция», «Мышечная сила», «Маятниковый рефлекс». По окончании тестирования животных генотипировали, отдельно анализировали данные для крыс дикого типа, DAT-KO и DAT-HET крыс.

Оказалось, что нокаут гена транспортера дофамина вызывает задержку формирования рефлекса «Переворот на плоскости», «Избегание обрыва», «Отрицательный геотаксис» и не влияет на скорость формирования рефлекса «Реакция на акустический стимул», «Обонятельная реакция», «Зрачковый рефлекс» и рефлекс «Мышечная сила». При анализе скорости формирования «Маятникового рефлекса» выявлено, что щенята с нокаутом гена транспортера дофамина делают значительно больше оборотов и реверсий, чем животные группы дикого типа, но скорость формирования рефлекса между группами не различается.

Таким образом, у DAT-KO крыс наблюдается задержка становления стволовых рефлексов, что может быть вызвано нарушением миелинизации клеток руброспинального тракта.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00124.*

### ВЛИЯНИЕ $\text{Ni}^{2+}$ НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ

Кузнецов С. В. \*, Кузнецова Н. Н.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,*

*г. Санкт-Петербург*

*\*e-mail: ksv@iephb.ru*

Известно, что патология сердца наблюдается почти у 4 % детей в возрасте от 0 до 14 лет. Из них около 20 % приходится на нарушения сердечного ритма (СР) при отсутствии органического поражения сердца. Ранее нами было показано, что в состоянии покоя у 60 % плодов крыс на 16 день пренатального развития и у 25 % интактных новорожденных крысят наблюдаются нерегулярные брадикардические колебания (БК) СР.

На 3-16-дневных (P3-16) крысятах изучено влияние  $\text{Ni}^{2+}$ , блокатора кальциевых каналов Т-типа (T-VDCC) на параметры сердечного и дыхательного ритмов. Регистрацию частоты сердечных сокращений и дыхания проводили на ненаркотизированных крысятах в условиях мягкой фиксации. Для оценки вариабельности СР (ВСР) осуществляли спектральный анализ периодограмм СР по алгоритму быстрого преобразования Фурье. В работе использовали  $\text{NiCl}_2$  вводимый крысятам в дозе 109 мг/кг ( $\text{ED}_{100}$ ). Все экспериментальные процедуры соответствовали требованиям Комитета по биоэтике ИЭФБ РАН.

Обнаружена четкая возрастная зависимость выраженности аритмогенного эффекта, возникающего после инъекции  $\text{NiCl}_2$ . У 100 % крысят на P3 и у 75 % на P10-14 возникает преходящий патологический СР с выраженными БК (ПСРБК). Параллельно развивается дисфункция дыхательной системы с пачечной формой дыхания. Данный симптомокомплекс полностью отсутствует у крыс на P15-16. На 3-дневных крысятах проведен сравнительный анализ показателей ВСР после инъекции животным  $\text{NiCl}_2$  и ингибитора АХЭ эзерина (1.3 мг/кг,  $\frac{3}{4} \text{LD}_{50}$ ). Оба препарата вызывают возникновение феноменологически сходного ПСРБК, а анализ показателей ВСР показал, что нарушения механизмов регуляции СР развиваются по сходной схеме. В обоих случаях наблюдается падение общей мощности спектра и абсолютных значений мощности диапазонов LF (преимущественно симпатические) и HF (парасимпатические влияния). Значительное падение уровня нервных влияний приводит к тому, что доминирующую роль в регуляции СР начинают играть нейрогуморальные факторы (НГФ) (VLF-диапазон). В условиях премедикации крысят Н- или М-холинолитиками, в тех случаях, когда ПСРБК не развивается, общим является первоначальное снижение НГФ и последующее увеличение нервных влияний. При этом состояние вагосимпатического баланса не является определяющим. Если же после премедикации влияние НГФ усиливается, то в дальнейшем происходит снижение доли нервных влияний и возникновение ПСРБК.

Полученные данные позволяют полагать, что у крысят как прямая блокада T-VDCC, так и опосредуемое через  $\text{M}_3$ -подтип мускариновых холинорецепторов изменение тока  $I_{\text{CaT}}$  приводит к нарушению работы пейсмекеров и развитию ПСРБК. Возможно, что наблюдаемое у интактных плодов и новорожденных крыс возникновение нерегулярных БК СР также может быть связано с колебаниями уровня влияний НГФ.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОГЛИИ ЧЕРЕЗ ДВЕ НЕДЕЛИ ПОСЛЕ НЕОНАТАЛЬНОГО  
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС ЗАВИСЯТ ОТ ПОЛА**

Манолова А. О. \*, Квичанский А. А., Гуляева Н. В.

*ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: anna.manolova@ihna.ru

Провоспалительные воздействия в раннем постнатальном периоде могут вызывать неблагоприятные последствия, проявляющиеся в долгосрочном периоде, однако механизмы таких длительных изменений недостаточно исследованы. Повышение уровня циркулирующих глюкокортикоидов во время «гипочувствительного к стрессу периода» может нарушать созревание регуляторных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), с одной стороны, и праймировать незрелые микроглиальные клетки, «перепрограммируя» их на более высокую чувствительность к активирующим сигналам, с другой стороны. Целью исследования был поиск закономерностей изменений микроглиальных клеток и показателей ГГНО в отдаленном периоде после неонатального провоспалительного стресса (НПС).

НПС моделировали введением бактериального липополисахарида (ЛПС *E. coli*, 50 мкг/кг) крысам Вистар на 3-й и 5-й постнатальные дни. В возрасте 18 дней проводили кардиоперфузию изотоническим раствором, мозг извлекали и разделяли на полушария. Одно из них использовали для анализа состояния микроглии: оценивали плотность популяции микроглии (ППМ) и фрактальную размерность (ФР) клетки в трех отделах дорсального гиппокампа на срезах мозга, иммуногистохимически окрашенных на белок Iba-1. В другом полушарии оценивали экспрессию мРНК минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов (МГКР), а также фракталкина и его рецептора.

Дисперсионный анализ показал, что в разных отделах гиппокампа клетки микроглии значительно различаются как по ППМ ( $F=81.95$ ,  $p<0.0001$ ), так и по усредненной ФР клетки ( $F=16.67$ ,  $p<0.0001$ ). Апостериорный анализ выявил достоверное снижение ППМ в хилусе зубчатой фасции у самок ( $p=0.035$ ), но не у самцов. Также было выявлено межполовое различие ФР клеток в поле СА3. НПС не приводил к изменению экспрессии мРНК ни одного из исследованных показателей. Дальнейший анализ проводили с использованием метода главных компонент для экспрессии МГКР и ППМ. Дисперсионный анализ, проведенный по значениям первой компоненты, показал статистически достоверное взаимодействие факторов «пол» и «НПС» ( $F=5.67$ ,  $p=0.035$ ). У самцов происходило небольшое снижение экспрессии мРНК МГКР при некотором увеличении ППМ вследствие НПС, в то время как у самок наблюдали изменения противоположного характера. Таким образом, измененное состояние микроглиальных клеток после НПС заметно через 2 недели после воздействия, при этом изменения, вызванные НПС, зависят от пола.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00463.*

**BDNF И mTOR В МОЗГЕ ПЛОДА ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ**

Михель А. В.<sup>1,2,\*</sup>, Щербицкая А. Д.<sup>1,2</sup>, Арутюнян А. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: anastasia.michel39@gmail.com

Мишень рапамицина (mTOR) играет ключевую роль в росте, пролиферации и миграции клеток при формировании мозга плода. Нарушение регуляции передачи сигналов mTOR в эмбриональный период способно приводить к дегенерации нейронов, аномальному развитию глиальных клеток и общим неврологическим патологиям мозга, что способствует снижению когнитивных функций в постнатальный период. Показано, что материнская гипергомоцистеинемия (ГГЦ) может стать причиной нарушения пространственной, кратковременной и долговременной памяти потомства, а также значимых изменений в таких структурах, как кора и гиппокамп. Недавно было показано, что нейротрофический фактор мозга (BDNF) способен активировать мишень рапамицина. В связи с этим, исследование уровня BDNF, особенностей активации mTOR и последующего каскада эффекторных белков этого комплекса в мозге плода необходимо для поиска новых механизмов негативных эффектов материнской ГГЦ, оказанных именно в пренатальный период. Экспериментальная работа проводилась на самках крыс линии Wistar, которые были разделены на две группы: с 4-го дня беременности и до родоразрешения контрольной группе перорально вводили воду, подопытной – раствор метионина. Мозг плодов был извлечен на 14-й и 20-й день беременности (E14 и E20). Оценка влияния пренатальной ГГЦ на уровень BDNF, mTOR, фосфо-mTOR (p-mTOR), а также эукариотического фактора инициации трансляции 4E-связывающего белка (4EBP-1), рибосомального белка S6 и его фосфорилированной формы (S6 и p-S6, соответственно) в мозге плодов на обоих сроках была проведена с помощью Вестерн-блота. При анализе уровня BDNF в мозге плодов было выявлено две полосы с молекулярными массами, соответствующие зрелой (mBDNF, ~14 кДа) и про-форме (proBDNF, ~29 кДа) нейротрофического фактора. В группе с пренатальной ГГЦ наблюдалось значимое увеличение содержания proBDNF на E14 и E20 при достоверном снижении mBDNF

на E14. В свою очередь, достоверных различий в уровне mTOR, p-mTOR, S6 и p-S6 на E20 обнаружено не было. Однако нами отмечены изменения в содержании 4EBP-1 на E20 в группе, перенесшей материнскую ГГЦ. Подобные различия наблюдаются и в мозге плодов на E14.

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди механизмов негативного влияния ГГЦ матери на развивающийся мозг плода может быть нарушение сигнальных путей BDNF и mTOR.

*Поддержано Российским научным фондом (проект № 22-15-00393).*

### **ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ МАЛЫХ ДОЗ 2,3,7,8-ТЕТРАХЛОРДИБЕНЗО-П-ДИОКСИНА БЕРЕМЕННОЙ САМКЕ НА КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ ПОТОМСТВА КРЫС. ОЦЕНКА ДОЗОЗАВИСИМОГО ЭФФЕКТА**

Пахомов К. В.\* , Васильев Д. С.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: pakhomovk72@gmail.com

Диоксины – высокотоксичные антропогенные загрязнители окружающей среды с большим периодом полураспада. 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин (сокр. ТХДД) – наиболее известный из них. Попадание его в организм приводит к нарушениям развития потомства. Наиболее изучены эффекты доз, многократно превышающих безопасные нормативы, а влияние малых доз остается малоизученным.

**Целью** исследования было охарактеризовать влияние введения малых доз ТХДД в организм беременной крысы на развитие когнитивных способностей потомства, а также оценить дозозависимый эффект.

В рамках исследования была поставлена экспериментальная модель введения ТХДД. Самкам крыс линии Wistar на 14 день беременности однократно перорально вводили разведенный в растительном масле (оливковое рафинированное) ТХДД в дозировках 0,1 мкг/кг; 0,5 мкг/кг и 1,0 мкг/кг массы тела. Контрольным крысам вводили только масло. Поведение потомства тестировали в открытом поле (100 см x 100 см, поделено на 25 равных квадратов), память – в водном лабиринте Морриса. Тестирование животных проводили с 25 по 30 дни жизни и на взрослой стадии. В первый месяц после рождения крысы из группы ТХДД 1,0 мкг/кг значительно хуже справлялись с поиском платформы в лабиринте Морриса (one-way ANOVA \* $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимых различий между группами ТХДД 0,1 и 0,5 мкг/кг и контролем не наблюдалось, что говорит о дозозависимом характере эффекта. На взрослой стадии хуже контроля справлялись все группы ТХДД, дозозависимый эффект не наблюдался.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что действие ТХДД в пренатальный период развития влияет на когнитивные способности потомства даже при дозировках гораздо ниже значений, которыми руководствуется Всемирная Организация Здравоохранения при составлении рекомендаций и расчете нормативов воздействия ТХДД на организм человека и допустимого содержания ТХДД в окружающей среде.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **НIF1-ЗАВИСИМЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В ГИППОКАМПЕ ВЗРОСЛЫХ КРЫС, ПЕРЕЖИВШИХ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ, СОПРОВОЖДАЮТСЯ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ**

Потапова С. С.<sup>1,2,\*</sup>, Ветровой О. В.<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: st091608@student.spbu.ru

Множество социально-значимых заболеваний ассоциировано с нарушениями пренатального развития. Ранее нами была показана патологическая роль транскрипционного фактора NIF1 в постгипоксической реоксигенации. Данное исследование направлено на изучение влияния пренатальной гипоксии (ПГ) на экспрессию белка NIF1 $\alpha$  в гиппокампе на протяжении жизни крыс, а также NIF1-зависимую активность пентозофосфатного пути (ПФП) и анаэробного гликолиза во взрослом возрасте.

Для моделирования ПГ самок крыс на 14-16 сутки беременности подвергали тяжелой гипобарической гипоксии (3 сеанса по 3 ч при 180 мм.рт.ст. с интервалами 24 ч между сеансами). Содержание белков NIF1 $\alpha$  (на протяжении жизни потомства) и ГбФДГ (у взрослых крыс) определяли методом вестерн блот. Количество мРНК NIF1-зависимых маркерных генов определяли методом ПЦР РВ. Концентрацию лактата, НАДФН, глутатиона, малонового диальдегида (МДА) и активность ЛДГ определяли с использованием колориметрических энзиматических методов. Для каждого измерения в каждой группе  $n=6$ .

В гиппокампе 1-дневных ПГ крысят увеличено количество белка NIF1 $\alpha$  и мРНК лдгА, а количество мРНК гбфдг уменьшено. У взрослых (3 месяца) и стареющих (18 месяцев) ПГ крыс также наблюдается стабильное увеличение содержания этого белка. На взрослых животных показано, что повышенная белковая экспрессия NIF1 $\alpha$ , вызванная

ПГ, сопровождается повышением эффективности анаэробного гликолиза: выявлены увеличенная активность ЛДГ и концентрация лактата. При этом количество Г6ФДГ, концентрация НАДФН и восстановленного глутатиона у ПГ крыс снижены, а концентрация МДА превышает контрольные значения. В дополнительной серии экспериментов с применением модели «выученная беспомощность» было показано, что в ответ на стрессирование в гиппокампе контрольных крыс происходит увеличение количества HIF1 $\alpha$ , сопровождающееся повышением эффективности анаэробного гликолиза и уменьшением эффективности ПФП до значений, аналогичных показателям интактных ПГ крыс. В свою очередь, стрессирование ПГ крыс вызывает увеличение содержания HIF1 $\alpha$  без влияния на гликолиз и ПФП.

Следовательно, увеличение содержания и активности индуцируемого гипоксией транскрипционного фактора HIF1 $\alpha$  в гиппокампе крыс, переживших пренатальную гипоксию, сохраняется на протяжении жизни, что вовлекается в нарушение баланса между гликолизом и пентозофосфатным путем.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020).*

## **АЛЬФА2-АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ЛОКОМОТОРНОЙ АКТИВНОСТИ КРЫС**

Смирнов. К.С.\*

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

\*e-mail: smirnov.kirill.sc@gmail.com

**Введение.** Формирование локомоторной активности крыс от фрагментарных, плохо скоординированных движений конечностей при рождении до зрелой ходьбы на третьей неделе жизни связано с созреванием нейромодуляторных систем. Известно, что введение веществ, воздействующих на серотонинергическую или дофаминергическую системы, вызывает синхронные локомоторные движения передних и задних конечностей, опережающие нормальное развитие. Данный феномен является результатом активации центральных генераторов паттерна в спинном мозге, и исчезает после формирования произвольной ходьбы. Известно, что при потере способности к произвольной ходьбе в результате травмы спинного мозга у взрослых животных введение агонистов альфа2-адренорецепторов вызывают устойчивую локомоторную активность. Мы предположили, что агонист альфа2-адренорецепторов способен вызывать локомоторную активность у новорожденных крысят.

**Методы.** Проводилась видеорегистрация поведения крыс после внутрибрюшинного введения агониста альфа2-адренорецепторов либо физиологического раствора. Введение осуществлялось в день рождения, а также в четвертый, седьмой и одиннадцатый дни. В течение двух минут перед введением проводилась регистрация фоновой активности в пластиковом контейнере. После введения вещества проводилась регистрация в течение пятнадцати минут. Животные находились либо в пластиковом контейнере, либо в специальном стремени. Во время регистрации поведения осуществлялась оценка уровня бодрствования (рефлекс переворачивания), а также болевая чувствительность (прижимание хвоста).

**Результаты.** Было обнаружено, что агонист альфа2-адренорецепторов вызывает синхронный локомоторный паттерн передних и задних конечностей уже в день рождения. В течение первой недели происходило уменьшение эффекта активации передних конечностей. В одиннадцатый день были обнаружены высокоамплитудные движения задних конечностей при отсутствии изменений в движении передних лап. Локомоторная активация сочеталась с общей седацией, проявлявшейся в потере рефлекса переворачивания и снижении реакции на болевой стимул.

**Заключение.** Введение селективного агониста альфа2-адренорецепторов ведет к появлению синхронных движений лап у новорожденных крысят, в свободном поведении обнаруживаемых только через две недели после рождения. Данный паттерн модифицируется в течение первой недели жизни, все менее вовлекая передние конечности, что может отражать постепенное созревание норадренергических проекций в спинном мозге.

## **ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРЕКЛАДЫВАНИЯ ПОТОМСТВА ГРЫЗУНОВ В ПРИЕМНЫЕ СЕМЬИ СВОЕГО И ДРУГИХ ВИДОВ И МАКСИМАЛЬНОЕ ВЫЖИВАНИЕ МОЛОДНЯКА**

Стрельцов В. В.\*, Некрасова М. В., Мальцев А. Н., Петрин А. А., Котенкова Е. В.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: v.streltsov.95@gmail.com

Воздействие социальной среды в ранний период постнатального онтогенеза – один из механизмов эпигенетического программирования поведения и нейрофизиологии. Выращивание детенышей животных в приемных семьях своего или других видов широко используется в исследованиях, связанных с концепцией пластичности развития, в т.ч. при оценке модифицирующего влияния раннего опыта и материнской среды на поведение и физиологию млекопитающих. Цель: оценка выживаемости и выявление факторов смертности детенышей ряда видов грызунов в приемных семьях. Эксперименты по перекладыванию детенышей проведены с 2016 по 2022 гг. Проанализированы



результаты 52 межвидовых (МВП) и 5 внутривидовых перекладываний (наши данные). Для анализа внутривидовых перекладываний учитывались данные других исследователей. При МВП, как и при выкармливании собственного потомства, основные формы материнского поведения включаются и проявляются комплексно, если приемная мать принимает детенышей. Успешность МВП зависит от степени таксономической близости родительских видов. Наибольший успех (74 % выживших детенышей) был у разных видов мышей надвидового комплекса *Mus musculus* s. lato (перекладывали детенышей *M. m. musculus* и *M. m. wagneri* курганчиковым мышам, *M. spicilegus*, и наоборот), наиболее низкий – при перекладывании между представителями разных семейств (в семьях серых крыс, *Rattus norvegicus*, выкормлены 57,5 % детенышей желтых пеструшек, *Eolagurus luteus*) и отрядов млекопитающих (выжили 25 % крысят, переложённых самкам черного хоря, *Mustela putorius*). Решающим фактором в выживании потомства служит материнское поведение самки-реципиента, на которое оказывает влияние ряд факторов – индивидуальные особенности самки: выраженность материнского инстинкта, уровень стресса, наличие молока, предшествующий материнский опыт по выкармливанию чужих и своих детенышей. Важны характеристики детенышей: возраст, принадлежность к тому или иному виду, запах, температура тела. Выживаемость приемных детенышей в значительной мере определяется видоспецифическими различиями в родительском поведении собственных и приемных родителей, особенностями онтогенеза детенышей. Ключевым образом на успех выращивания приемного потомства влияют состав молока и длительность лактации у вида-воспитателя (жирность молока серых крыс составляет 14,8 %, черных хорей – 15-20 %, что при определенном сходстве материнского поведения достаточно для выкармливания детенышей далекого в таксономическом отношении вида).

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00303.*

### **ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ ПЛОДА КАК ФАКТОРОВ РИСКА ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

Толочко Т. А. \*, Астафьева Е. А., Мейер А. В.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, г. Кемерово*

\*e-mail: totat@list.ru

Одним из факторов задержки внутриутробного развития (ЗВУР) являются токсикогенетические воздействия, чувствительность к которым обусловлена полиморфизмом генов биотрансформации ксенобиотиков организма матери и плода.

Проанализированы данные медицинских карт и молекулярно-генетического статуса детей в возрасте от 8 до 16 лет г. Таштагола Кемеровской области, средний возраст в группе с ЗВУР, установленной при рождении (N=47), составил 13,39±0,56 лет, в группе контроля (N=333) – 13,11±020 лет. Образцы цельной крови отобраны из локтевой вены с использованием разовых вакуумных систем. Выделение ДНК и типирование аллельных вариантов генов *CYP1A2* A163C, *CYP2E1* G1259C, *NAT* G286A проведено с использованием реактивов НПФ «Литех», г. Москва. Продукты амплификации выявлены электрофоретическим методом, визуализация и документирование полученных результатов проведены с использованием трансиллюминатора Vilber Lourmat ECX-15.M («Хеликон»). Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием StatSoft Statistica 10.0. Расчет отношения шансов (OR) с определением доверительного интервала (ДИ) проведен с использованием программы MedCalc.

Частоты генотипов в группе с ЗВУР составили для *CYP1A2* A163C: AA – 53,66 %, AC – 31,71 %, CC – 14,63 %; для *CYP2E1* G1259C: GG – 55,00 %, GC – 37,50 %, CC – 7,5 %; для *NAT* G286A: GG – 89,79 %, GA – 10,27 %. Частоты генотипов в группе контроля составили для *CYP1A2* A163C: AA – 50,00 %, AC – 45,80 %, CC – 4,20 %; для *CYP2E1* G1259C: GG – 74,13 %, GC – 19,69 %, CC – 6,18 %; для *NAT* G286A: GG – 75,61 %, GA – 24,39 %. Проведен расчет показателей отношения шансов развития ЗВУР у носителей генотипов *CYP1A2* C163C, *CYP2E1* G1259C, *NAT* G286A, относительный риск против альтернативных генотипов соответственно составил OR=3,912 (CI=1,361-11,242); OR=2,44 (CI=1,204-4,975); OR=2,819 (CI=1,225-6,486).

По результатам анализа данных медицинских карт детей и подростков г. Таштагол установлено, что частота ЗВУР при рождении составила 12,3 % с преобладанием детей мужского пола (60 %). Риск развития ЗВУР ассоциирован с наличием в генотипе плода полиморфных вариантов генов *CYP1A* 2C163C, *CYP2E1* G1259C, *NAT* G286A.

### **ДИНАМИКА ТКАНЕВОГО ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И ПЕЧЕНИ У КУР В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ И ПОСЛЕ ВЫЛУПЛЕНИЯ**

Турганбаева А. С. \*, Джунусова Г. С.

*Институт горной физиологии и медицины НАН КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

\*e-mail: a.s.turganbaeva@mail.ru

Интерес к изучению к развитию сердечно-сосудистой системы (ССС) в настоящее время обусловлено убеждением, что нарушения в структуре и функции СССР выявленные у взрослого организма, могут начинаться в период в период эмбрионального и раннего онтогенетического формирования этой системы (Tintu et al., 2007; Felmeden et

al., 2003; Corbett et al., 2020).

Исследованиями (Wikenheiser et al., 2006) показано, что в эмбриональном органогенезе участвуют два основных химически опосредованных механизма: факторы роста, приводящие к увеличению числа паренхиматозных и эндотелиальных клеток, и факторы, образующиеся в условиях периодически возникающей гипоксии и приводящие к разрушению избыточных паренхиматозных тканей, и стимулирующие рост кровеносных сосудов.

Наши исследования на курах показали, что в последней четверти эмбриогенеза тканевая гипоксия развивается в мышцах передней части тела, приводящие к избыточной васкуляризации, в первые недели жизни после вылупления (Беличенко и соавт., 2011; Турганбаева и соавт., 2011).

Цель – измерить у кур парциальное давление кислорода ( $pO_2$ ) в полушариях головного мозга и печени, оценить связь с объемной скоростью кровотока (ОСК) в этих органах.

Результаты. Наиболее низкое тканевое  $pO_2$  наблюдается у 10-суточных эмбрионов в мозговых полушариях и, особенно, в печени. в 3-5 раз ниже, чем в крови, вытекающей из хориоаллантаоисной мембраны. Низкая величина  $pO_2$  в печени сохраняется весь период эмбриогенеза, и растет после вылупления. В мозговых полушариях сравнительно низкая исходная величина  $pO_2$ . к 15- м суткам увеличивается в 2 раза и сохраняется высокой весь последующий период наблюдения. Таким образом, приведенные в работе данные показывают, что во время эмбриогенеза концентрация кислорода в среде жизнедеятельности органных клеток меняется своеобразно в разных органах. Это своеобразие может быть обусловлено как изменениями скорости органного кровотока и газового состава крови, так и особенностями диссоциации оксигемоглобина в органном русле.

### **ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМ УПРАВЛЕНИЯ ДВИЖЕНИЯМИ У БЕЛОЙ МЫШИ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ**

Худякова Н. А.\*, Белиал Е. С., Ушаков Е. А.

*ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск*

\*e-mail: whitemouse@udm.ru

В настоящее время в достаточной степени исследовано расположение двигательных представительств лицевых и соматических мышц в моторном неокортексе, верхнем двухолмий и коре мозжечка у взрослых белых мышей, однако сроки включения указанных структур в управление движениями у грызунов еще не определены.

Проведены острые опыты по микростимуляции (МС) верхнего двухолмия, моторного неокортекса и коры мозжечка белых мышей в возрасте от 5 до 21 дня. Животные предварительно наркотизировались (Золетил-100 в/б в дозе 70 мг/кг, новокаин 0,5 % 0,1 мл п/к), осуществлялось скальпирование и двусторонняя краниотомия над областью расположения верхнего двухолмия, или моторного неокортекса, или коры мозжечка. Для монополярной МС использовали стеклянные микроэлектроды, заполненные 1.5 М р-ром цитрата натрия и сопротивлением около 1 МОм. МС осуществляли прямоугольными импульсами частотой 300-400 имп/с, 7 импульсов в пачке, длительностью одного импульса 0,3-0,4 мс. Интенсивность тока не превышала 60 мкА.

Двигательные ответы (ДО) мышц конечностей были получены в ответ на МС моторного неокортекса и верхнего двухолмия с 5 дня, при МС коры мозжечка – с 10 дня раннего постнатального онтогенеза.

ДО мышц верхней губы отмечаются при МС верхнего двухолмия с 6 дня, при МС моторного неокортекса и коры мозжечка – с 10 дня раннего постнатального онтогенеза. Причем при МС верхнего двухолмия мышцей в возрасте 11-14 дней было обнаружено, что пороговые токи ДО полученных из левого холма достоверно ( $p < 0.05$ ) ниже пороговых токов ДО полученных из правого холма. Также с 14 дня раннего постнатального онтогенеза складывается межполушарная асимметрия в расположении этого двигательного представительства в моторном неокортексе – в левом полушарии данное двигательное представительство занимает большую площадь по сравнению с правым, как и у взрослых животных.

ДО вибрисс при МС верхнего двухолмия получены с 9 дня, при МС моторного неокортекса и коры мозжечка – с 14-15 дня раннего постнатального онтогенеза.

Таким образом, при МС указанных двигательных структур отмечается тенденция к более раннему обнаружению ДО соматических мышц по сравнению с ДО лицевых мышц. Ранее всех исследованных двигательных структур ДО в ответ на МС наблюдаются из верхнего двухолмия. Моторный неокортекс сравнительно рано включается в систему управления движениями соматической и несколько позднее – лицевой мускулатуры. Кора мозжечка, по-видимому, созревает максимально поздно.

**УРОВЕНЬ DNMT1 И МЕТИЛИРОВАНИЕ ГИСТОНА H3 В ПЛАЦЕНТЕ И МОЗГЕ ПЛОДА ПРИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ МАТЕРИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Щербицкая А. Д.<sup>1,2</sup>, Михель А. В.<sup>1,2</sup>, Милютин Ю. П.<sup>1</sup>, Арутюнян А. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: nastusiq@gmail.com

Гипергомоцистеинемия (ГГЦ), повышенный уровень гомоцистеина в крови, ассоциируется с различными заболеваниями. Недавние исследования сообщают о наличии влияния ГГЦ на метилирование ДНК и гистонов в различных тканях и органах. Эпигенетические изменения, вызванные ГГЦ, могут оказывать долгосрочные последствия для функционирования мозга, а также быть связанными с возникновением неврологических и психиатрических расстройств. Однако мало известно о том, какие эпигенетические изменения возникают в мозге развивающегося плода и его плаценты в условиях ГГЦ. В связи с этим, в данной работе была поставлена цель изучить влияние материнской ГГЦ на уровень ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1), метилирования гистона H3 по лизину 4 (H3K4me3) и лизину 9 (H3K9me3) в плаценте и мозге плода 14-го и 20-го дня развития (E14 и E20 соответственно). Самки крыс линии Wistar были разделены на две группы: с 4-го дня беременности и до родоразрешения контрольной группе перорально вводили воду, подопытной – раствор метионина. Мозг плода и плацента были извлечены на E14 и E20. Плаценту делили на материнскую (МЧП) и плодную (ПЧП) части. Анализ уровня метилирования H3K4me3, H3K9me3 и DNMT1 был проведен с помощью Вестерн-блота. Показано, что на E14 пренатальная ГГЦ не приводит к изменению метилирования исследуемого гистона H3 по лизину 4 и 9 ни в мозге плода, ни в анализируемых частях плаценты. Однако на E20 в мозге плодов, а также МЧП при материнской ГГЦ отмечено повышение уровня H3K9me3. При этом в ПЧП было установлено достоверное снижение уровня H3K4me3. Отмечается повышение содержания DNMT1 в мозге плодов на этом же сроке развития. Обнаруженное нами повышение уровня DNMT1 и увеличение H3K9me3 в мозге плода, а также изменение глобального уровня H3K4me3 и H3K9me3 в ПЧП и МЧП на E20 на фоне ГГЦ может свидетельствовать о нарушении процессов эпигенетической регуляции экспрессии генов в данных тканях, а именно снижении активации транскрипции и усилении репрессии генов.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00393).

**Симпозиум Молекулярная и клеточная физиология в терапии и диагностике глиом**

**ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ ТКАНЕЙ МЫШЕЙ ЛИНИИ SCID В МОДЕЛЯХ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ И ПОДКОЖНОЙ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ ГЛИОБЛАСТОМЫ U87**

Акулов А. Е.<sup>1,2,\*</sup>, Снытникова О. А.<sup>2</sup>, Центалович Ю. П.<sup>2</sup>, Разумов И. А.<sup>1</sup>, Коптюг И. В.<sup>2</sup>, Завьялов Е. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

<sup>2</sup> Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: akulov\_ae@ngs.ru

Изучение метаболомного профиля тканей животных, моделирующих опухоли человека, имеет важное научное и, в перспективе, медицинское значение. Метаболизм является очень чувствительным индикатором возникновения и развития патологических процессов в организме, а его изучение доступно с использованием методов ЯМР спектроскопии. В данной работе исследовалась глиобластома человека (клеточная линия U87), в двух вариантах её ксенотрансплантации (ортотопически и подкожно как модель метастазирования) на мышах SCID (иммунодефицитная линия которой возможно перевивание клеток человеческой опухоли). Были исследованы ткани мозга ипсил- и контралатеральных областей, сыворотки крови у контрольной и опытной группы, а также образцы подкожной опухоли мышей опытной группы. Образцы исследованы *in vitro* – ткани извлечены, гомогенизированы и подвергнуты процедуре экстракции для спектроскопии. В ткани мозга было идентифицировано 55 метаболитов (аминокислоты, органические кислоты, спирты, нуклеотиды, продукты энергетического и липидного обмена). При сравнении ипсил-латеральных областей мозга двух групп, были выявлены достоверные отличия для 23 метаболитов, 12 метаболитов при сравнении контралатеральных областей. При сравнении тканей из двух полушарий в контроле отличий найдено не было. В ткани подкожной опухоли идентифицировано 53 метаболита. При сравнении метаболомных профилей тканей опухоли из разных мест достоверные отличия выявлены для 43 метаболитов. В сыворотке крови было идентифицировано 38 метаболитов, 10 из которых достоверно отличались при сравнении групп контроля и опыта. Таким образом мы отмечаем значимые различия в метаболомном профиле областей мозга не только там, где непосредственно расположена опухоль, но и на контралатеральной части головного мозга. При сопоставлении профиля ткани

опухоли, расположенной в головном мозге и подкожно, мы наблюдаем самое выраженное различие, обусловленное разным тканевым окружением, что ставит вопрос о непригодности такого варианта трансплантации глиобластом для исследований самой опухоли. Вместе с тем использование подкожной модели трансплантации открывает перспективы для изучения метастазирования и дополнительных подходов к борьбе с ними.

*Финансовая поддержка: работа выполнена в рамках финансирования Минобрнауки, государственного задания № FWNR-2022-0004.*

### ВОЗМОЖНОСТИ ДЕТЕКЦИИ МАРКЕРА CD133 В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ АПТАМЕРОВ

Антипова О. М.<sup>1\*</sup>, Моисеенко В. Л.<sup>1</sup>, Павлова С. В.<sup>2</sup>, Фаб Л. В.<sup>2</sup>, Пронин И. Н.<sup>3</sup>, Павлова Г. В.<sup>2,3</sup>, Копылов А. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>3</sup>НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко, г. Москва

\*e-mail: antipovachem@gmail.com

**Введение.** Трансмембранный белок CD133 – важный маркер ранних этапов дифференцировки клеток. CD133 может маркировать опухолевые стволовые/прогениторные клетки глиобластомы (ГБ). Для детекции CD133 на поверхности клеток используются антитела. В литературе описано несколько ДНК- и РНК-аптамеров («химических антител»), отобранных к CD133. Возможно ли использовать опубликованные РНК- и ДНК-аптамеры для детекции CD133 на клетках линейных культур и клетках пациентов?

**Материалы и методы.** Оценивали эффективности узнавания CD133 положительных клеток 2'F-пиримидин-РНК-аптамерами А15 (15 нт) и В19 (19 нт) и ДНК-аптамером Cs5 (51 нт), содержащими флуоресцентные метки Су5 или FAM. Детекцию CD133 проводили на линейных клетках Сасо-2, НСТ116 и на клетках первичных культур ГБ человека G01 и Sus методами проточной цитофлуориметрии и конфокальной микроскопии.

**Результаты и обсуждение.** Показано, что РНК- и ДНК-аптамеры связываются как с клетками линейных культур, так и с клетками пациентов. При этом интенсивность флуоресценции сдвигается сопоставимо при связывании аптамеров А15 и В19 с линейными клетками. Клетки Сасо-2 окрашиваются РНК-аптамерами с меткой Су5 и ДНК-аптамерами с метками FAM или Су5 лучше, чем клетки культуры НСТ116, что согласуется с большей экспрессией мРНК CD133 в клетках культуры Сасо-2. Клетки первичных культур по-разному окрашиваются аптамерами.

**Выводы.** РНК- и ДНК-аптамеры узнают CD133 на линейных клетках, аффинности ДНК- и РНК-аптамеров к CD133 положительным линейным клеткам сравнимы. Взаимодействие РНК- и ДНК-аптамеров с клетками первичных культур опухолей ГБ осложнено дополнительными видами связывания аптамер-клетка и требует дальнейшего исследования.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 года.*

### ОЦЕНКА РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТУР ГЛИОМ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Беляшова А. С.\*, Голанов А. В., Павлова Г. В., Савченко Е. А., Антипина Н. А., Николаева А. А., Овечкина А. В.

ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко, г. Москва

\*e-mail: abelyashova@nsi.ru

Ионизирующее излучение является одной из наиболее важных лечебных опций, имеющих значение для улучшения прогноза при глиобластомах (ГБ), однако механизмы радиорезистентности на данный момент изучены недостаточно хорошо.

**Цель исследования.** Экспериментальное изучение радиобиологических свойств клеточных культур ГБ после облучения высокими разовыми дозами (5-250 Гр) тормозного фотонного излучения с оценкой пролиферативной активности (ПА).

**Материал и методы.** Культура клеток ГБ получали при удалении рецидива опухоли после комбинированного лечения, включающего облучение операционного ложа, второй тип культур получен после удаления первичной опухоли.

Культуры клеток облучали пучками фотонов с энергией 6 МэВ и мощностью дозы 600 МЕ/мин. Облучение проводилось в 1, 3 и 5 фракций по 10 различных доз для каждого режима. Диапазон доз определялся экспериментально для одной фракции (5-250 Гр); для остальных режимов – по концепции биологического эквивалента дозы (3 фракции: 5-450 Гр, 5 фракций: 5-550 Гр). ПА клеток исследовали с помощью МТТ-теста. Для каждого режима облучения строили кривые доза-эффект и аппроксимировали расчетными кривыми, полученными путем подбора оптимальных параметров LQ-модели и ее модификации.

**Результаты.** В рамках проекта построены кривые доза-эффект для различных режимов фракционирования. Облучение культуры, полученной от пациента после лучевой терапии фракцией в дозе 5-250 Гр вызывает медлен-

ное снижение ПА, которая достигает минимального значения 23 % при 150 Гр и далее остается постоянной. После облучения 3 фракциями данной культуры ПА снижается только при суммарной дозе более 120 Гр и достигает 37 % после 450 Гр. При облучении в 5 фракций получена аналогичная кривая доза-эффект. Таким образом, экспериментальные кривые доза-эффект при облучении клеток рецидивной ГБ для 3-й и 5-й фракций имеют заметное «плечо», что можно объяснить повышенной радиорезистентностью.

**Заключение.** Модифицированная LQ-модель (с описанием «плеча») может быть использована для более адекватного математического описания эффективности фракционированного облучения клеток культуры рецидива ГБ *in vitro*.

*Исследование проведено в счет средств гранта Министерства науки и высшего образования РФ «Развитие биоресурсной коллекции опухолей нервной системы человека с молекулярно-генетической паспортизацией для персонализации лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями» № 075-25-2021-1343.*

### **ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЦЕНТРОВ КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОПЫТА РАБОТЫ ЦКП «БИОРЕСУРСНАЯ КОЛЛЕКЦИЯ ТКАНЕЙ И КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР ОПУХОЛЕЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ И ПРИКЛАДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ»**

Косырькова А. В.<sup>1\*</sup>, Гусев Д. В.<sup>1,2</sup>, Горяйнов С. А.<sup>1,3</sup>, Аристов А. А.<sup>1</sup>, Кравчук А. Д.<sup>1</sup>, Павлова Г. В.<sup>1,4</sup>, Пронин И. Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», г. Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова», г. Москва

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», г. Калининград

<sup>4</sup> ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук», г. Москва

\*e-mail: akosyrkova@nsi.ru

**Введение.** С середины 1990 годов центры коллективного пользования (ЦКП) стали активно использоваться для проведения научных исследований. Функционирование ЦКП, связанных с исследованиями в области заболеваний человека, представляют собой отдельную нишу, имеющую определенные особенности.

**Методы.** В рамках данной работы были проанализированы данные публикаций, посвященных функционированию ЦКП биологическим материалом человека, а также рассмотрен опыт работы ЦКП, созданного в 2022 году на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко».

**Результаты.** ЦКП «Биоресурсная коллекция тканей и клеточных культур опухолей нервной системы человека для фундаментальных и прикладных исследований» имеет доступ к коллекции биобанка ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко», располагающего образцами опухолей центральной нервной системы более чем от 1500 пациентов, к коллекции клеточных культур опухолей головного мозга человека, включающей более 200 образцов. Гистологическое разнообразие представлено в основном злокачественными глиальными опухолями, менингиомами, метастазами. Коллекция постоянно пополняется, расширяется представительство разных гистологических вариантов. Наличие данного материала позволяет проводить оценку эффективности и токсичности препаратов и субстанций на перевиваемых клеточных культурах и анализировать метилиционный класс опухолей ЦНС с использованием интерактивного Классификатора для визуализации данных ДНК-метилирования.

**Заключение.** ЦКП являются уникальным ресурсом, позволяющим обеспечить материально технической базы для проведения научных исследований на современном мировом уровне. Необходимо строгое соблюдение всех требований от технических особенностей работы с материалом до юридических аспектов деятельности.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по соглашению № 075-15-2021-1343.*

### **ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНАЯ ТЕРАПИЯ – КАК НОВЫЙ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА**

Павлова Г. В.<sup>1,2,3\*</sup>, Колесникова В. А.<sup>1</sup>, Усачев Д. Ю.<sup>2</sup>, Копылов А. М.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup> ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup> Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: lkorochkin@mail.ru

Глиобластома является одной из самых тяжелых форм опухолеобразования в организме человека с крайне неблагоприятным прогнозом. Встречаемость данной патологии составляет 3,5 случая на 100 000 населения ежегодно. На данный момент не существует эффективного способа лечения этого злокачественного типа образований мозга. Все известные методы лечения (хирургия, лучевая терапия, химиотерапия) дают лишь незначительное увеличение

времени жизни пациента. Гетерогенная структура глиобластомы с aberrантной регуляцией клеточной пролиферации позволяет опухоли выживать при различных терапевтических воздействиях. При лучевой терапии или химиотерапии большинство опухолевых клеток гибнет, однако, незначительная часть клеток оказывается устойчивой к воздействию и дает начало рецидиву опухоли. Таким образом, опухоль способна сопротивляться различным видам терапии и активно разрастаться. Неудачи в терапии способствовали пониманию, что нужно искать новые подходы к лечению глиобластомы. Глиома состоит из опухолевых стволовых клеток и их «дочерних опухолевых клеток» – незрелых клеток-предшественников. Противоположная, используемому цитотоксическому воздействию, стратегия – стимулировать «созревание» опухолевых клеток, что должно привести к потере их пролиферативного потенциала. Нами предложен принципиально новый подход к лечению глиомы – «дифференцировочная терапия», который основан на цитостатическом воздействии на клетки аптамера biG3T, способным блокировать пролиферацию опухолевых клеток, в комбинации с молекулами-индукторами, управляющими каскадами нейрогенеза – SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF. Молекулы-индукторы SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF используют для воздействия на каскады индуцированных плюрипотентных клеток и (ИПСК) для их дифференцировки в нейроны. При временном снижении пролиферативной активности опухолевых клеток после воздействия аптамера, молекулы-индукторы способны направить дифференцировку опухолевых клеток в зрелое состояние. Дифференцировочная терапия оказывается эффективной и для опухолевых стволовых Nestin, PROM1(CD133)-позитивных клеток, устойчивых к химиотерапии и лучевой терапии. Исследования на клеточных культурах глиом пациентов высокой степени злокачественности показали эффективность подобного подхода *in vitro*. Пилотные исследования на животной модели с глиобластомой *in vivo* также показали перспективность данного метода.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-2020-809 (13.1902.21.0030)).*

### ВЛИЯНИЕ ОБЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ ГЛИОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Павлова С. А.<sup>1\*</sup>, Савченко Е. А.<sup>2</sup>, Фаб Л. В.<sup>1</sup>, Шамадыкова Д. В.<sup>1</sup>, Голанов А. В.<sup>2</sup>, Павлова Г. В.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup>Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: pavlova.sweti@yandex.ru

Глиомы-группа опухолей головного мозга человека нейроэктодермального происхождения, различающихся по гистологическому строению и степени злокачественности. В настоящее время они являются одними из самых агрессивных опухолей человека. В глиомах отсутствует метастазирование в другие органы, однако наблюдается локальная инвазивность с дальнейшей миграцией клеток опухоли в здоровые ткани мозга. Мигрировавшие клетки не могут быть удалены в результате операции, а физиологические особенности делают их устойчивыми к другим видам терапии, что приводит к развитию рецидивов. Наиболее распространенным видом терапии глиом является лучевая терапия, поэтому был проведен анализ культур после различных вариантов облучения.

Клеточные культуры глиом были получены из послеоперационного материала пациентов в НМИЦ Нейрохирургии им ак. Н. Н. Бурденко. В работе были использованы клеточные культуры глиом высокой степени злокачественности (Grade III-IV), 7 культур были получены из первичных опухолей и 4 из рецидивов опухолей.

После облучения терапевтической дозой 20 Гр в культурах наблюдался рост миграционной активности и изменения уровня миграции были обратно пропорциональны исходному уровню миграционной активности. Кроме того, было показано, что клеточные культуры рецидивов обладают большей устойчивостью к лучевой терапии по сравнению с культурами первичных опухолей. В первичных опухолях после облучения наблюдается увеличение уровня экспрессии маркеров стволовости и миграции Sox2, L1CAM и CD44.

Клеточные культуры первичных опухолей и рецидивов были подвергнуты экстремальным дозам облучения в 120-200 Гр и из клеток, выживших после облучения, были выведены новые культуры. В культурах, полученных после облучения 200 Гр наблюдается рост миграционной активности по сравнению с исходной культурой и наблюдается увеличение уровня экспрессии Nestin, NKRF, PLCB1, PTN, RGS14, STK3, SUFU, TGFB2, PARP1. Культуры, выведенные после облучения экстремальными дозами, были подвергнуты облучению дозой 20 Гр и 120 Гр. При этом во всех культурах наблюдалось снижение как пролиферативной, так и миграционной активности.

Таким образом было показано, что:

В первичных опухолях после облучения наблюдается увеличение экспрессии маркеров стволовости и миграции.

Клеточные культуры рецидивов обладают большей устойчивостью к лучевой терапии по сравнению с культурами первичных опухолей.

Стажированное облучение оказывает лучший эффект по сравнению с однократным облучением.

*Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, грант № 075-15-2020-809 (13.1902.21.0030).*

**Анализ мутантной аллельной фракции промотора гена *TERT* в клинических образцах опухолей глиом методом нанопорового секвенирования**

Писарев Э. К.<sup>1,2,\*</sup>, Родин В. А.<sup>1</sup>, Хренова М. Г.<sup>1</sup>, Гасанов Т. Н.<sup>1</sup>, Сергеев А. В.<sup>1</sup>, Маряшев А. М.<sup>3</sup>, Пронин И. Н.<sup>3</sup>, Павлова Г. В.<sup>3,4</sup>, Зверева М. Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, г. Москва

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва

<sup>4</sup>Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва

\*e-mail: e.pisarev@fbb.msu.ru

Мутации промотора гена *TERT* являются доказанным маркером приобретения неограниченного пролиферативного потенциала, в т. ч. меланом, гепатоцеллюлярной карциномы, миксоидной липосаркомы и ряда опухолей ЦНС (Hasanau et al., 2022). Новейшее издание классификации ВОЗ опухолей ЦНС классифицирует мутантный генотип промотора *TERT* как характеристический маркер глиобластомы и олигодендроглиомы. В связи этим разработка новых высокоточных подходов к генотипированию промотора *TERT* в клинических образцах биопсийного материала становится как никогда актуальной задачей, решение которой позволит производить более точную постановку диагноза, в т. ч. на более ранних стадиях, и выбрать наиболее подходящую стратегию лечения.

В данной работе мы впервые в России проанализировали коллекцию клинических образцов глиом методом нанопорового секвенирования. Ранее эти же образцы были проанализированы методом цифровой капельной ПЦР. Сопоставление результатов двух упомянутых методов и данных, полученных при анализе опухолевых образцов другими методами, позволило сделать выводы о распределении мутантной аллельной фракции по различным типам опухолевых поражений, а также предложить наиболее эффективный вариант диагностики.

Принципиально новым научным результатом является открытие образца, несущего сразу две мажорные драйверные мутации промотора *TERT*. Данный образец содержал высокую долю мутантной аллельной фракции в каждой из горячих точек C228T и C250T по отдельности. Метод нанопорового секвенирования, использованный в данной работе, позволил доказать совместное присутствие двух, как ранее считалось, взаимоисключающих мутаций в одной молекуле ДНК. Факт существования опухолевого образца с подобным генотипом может в корне изменить парадигму роли эффекта каждой из мутаций на промоторную область гена *TERT* в канцерогенезе опухолей ЦНС.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 года.*

**ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ГЛИОБЛАСТОМ, СОПОСТАВЛЕНИЕ МРТ/ПЭТ-КТ С МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОПУХОЛИ**

Пронин И. Н.<sup>1,\*</sup>, Вихрова Н. Б.<sup>1</sup>, Калаева Д. Б.<sup>1</sup>, Конакова Т. А.<sup>1</sup>, Косырькова А. В.<sup>1</sup>, Горяйнов С. А.<sup>1</sup>, Павлова Г. В.<sup>1,2,3</sup>, Усачев Д. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: pronin@nsi.ru

Глиобластома (ГБ) отличается высокой степенью неоднородности роста в пространстве и времени, что вызвано геномной нестабильностью, непропорционально высокой скоростью роста отдельных участков и гетерогенной неоваскуляризацией. Молекулярно-генетические особенности ГБ играют важную роль в прогнозе заболевания, что отражено в новой классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021. Актуальной задачей является сопоставление параметров кровотока и диффузии по данным МРТ, метаболизма опухолевой ткани по данным ПЭТ/КТ с генетическим профилем ГБ.

В работе начат анализ материала, накопленного в Биобанке Центра нейрохирургии с изучением диагностических и молекулярно-генетических параметров ГБ. Межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность ГБ во временном и пространственном аспектах является одной из причин устойчивости опухоли к таргетной терапии. Наше исследование показало, что локализация зон высоких значений кровотока, плотноклеточности и метаболизма аминокислот могут не совпадать более чем в 50% случаев, доказывая наличие различий в структуре и функциональной активности различных участков ГБ. Наши данные о взаимосвязи метилирования промотора гена *MGMT* и *ADC* подтверждают результаты недавних работ о более низкой потребности данного генетического подтипа ГБ в строительстве новых мембран, обусловленной угнетением механизма системы репарации ДНК. Выявление амплификации гена *EGFR* в нашей выборке было ассоциировано со значимым повышением метаболизма *MET* (cut-off 3,29 AUC=0,82) и коррелировало с *Ki67*, подтверждая факт увеличения потребления аминокислот клетками ГБ для синтеза мембран. Полученные корреляционные связи между ИИ *MET* и *ADC*, отсутствие таковых с параметрами *CBF*, подтверждает зависимость метаболизма метионина в глиомах от процессов построения новых клеточных мембран,

а не от неоваскуляризации.

Феномен гетерогенности структуры ГБ был подтвержден на основе выявленных различий в локализации зон максимальных значений изучаемых параметров МРТ и ПЭТ/КТ, а также их значимых отличий в группах ГБ с разным молекулярно-генетическим профилем.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075152020809 (13.1902.21.0030)).*

### **ОПТИЧЕСКАЯ БИОПСИЯ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ СПЕКТРОСКОПИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ, ДИФФУЗНОГО И КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЙЯНИЯ**

Романишкин И. Д.<sup>1,\*</sup>, Савельева Т. А.<sup>1,2</sup>, Оспанов А.<sup>2</sup>, Шугай С. В.<sup>3</sup>, Горяйнов С. А.<sup>3</sup>, Павлова Г. В.<sup>3,4</sup>, Пронин И. Н.<sup>3</sup>, Лощенко В. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт общей физики им. А. М. Прохорова Российской академии наук, г. Москва*

<sup>2</sup>*Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ (МИФИ), г. Москва*

<sup>3</sup>*Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко, г. Москва*

<sup>4</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: Igor.Romanishkin@gmail.com

На настоящий момент существует ряд проблем в нейроонкологии, подходы к решению которых могут осуществляться посредством использования оптико-спектральных методов. В первую очередь речь идет об интраоперационной демаркации опухолей. Однако сейчас в нейрохирургии в основном предлагаются качественные, а не количественные методы анализа (например, видеофлуоресценция или ультразвуковой анализ), которые зачастую ограничены только одним типом опухолевого маркера или только одним критерием. Наиболее точным методом является срочная морфологическая экспертиза, однако она требует все же значительного количества времени и, очевидно, не может выполняться в реальном времени.

Для преодоления ограничений существующих методов интраоперационного анализа тканей мы предлагаем подход к срочной оптической биопсии образцов опухолей, основанный на сочетании таких оптико-спектральных подходов как спектроскопия комбинационного рассеяния и спектроскопия диффузного отражения света, которые, как нами было показано, дополняют метод флуоресцентного анализа и позволяют повысить чувствительность диагностики. В рамках этой работы был исследован опухолевый материал от 188 пациентов (257 образцов опухоли), из спектральных данных извлечены характерные значения интенсивностей спектра, соответствующие молекулярным особенностям опухолей, сформировавшие векторы признаков для каждого образца, использованные впоследствии для построения алгоритма классификации на основе методов машинного обучения.

Нами были проведены исследования естественных кластеров, которые формируют образцы тканей в пространстве признаков, формируемых описанными выше спектроскопическими характеристиками, показавшие различия между опухолями глиальной и менингеальной природы. Методы машинного обучения, использованные на размеченных по результатам патоморфологической экспертизы данных, показали возможность дифференциации тканей как между различными опухолями, так и внутри гетерогенных опухолей (таких как, например, мультиформная глиобластома) по типу ткани.

*Финансовая поддержка: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2021-1343 от 4 октября 2021 г.).*

### **ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛИЗА ПРОФИЛЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Тельшева Е. Н.<sup>\*</sup>, Галстян С. А., Рыжова М. В.

*ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Москва*

\*e-mail: telisheva\_k@mail.ru

**Введение.** В последней версии классификации опухолей ЦНС, вышедшей в 2021 году, появился новый обязательный критерий для диагностики отдельных типов опухолей – анализ профиля метилирования ДНК опухоли – метилома. В частности, это актуально для таких опухолей как, например, high-grade астроцитомы с пилоидными признаками, диффузная лептоменингеальная эмбриональная опухоль, медуллобластома not-WNT/not-SHH, диффузная глионеуральная опухоль с олигодендроглиома-подобными признаками и ядерными кластерами.

**Методы исследования.** Анализ метилационного профиля геномной ДНК опухоли проводится с помощью наборов биочипов Infinium HD Methylation Assay от компании Illumina, которые позволяют получить информацию о статусе метилирования 850 тысяч CpG-участков геномной ДНК. После сканирования чипов мы получаем IDAT-файлы, которые несут цифровую информацию о профиле метилирования CpG-островков. Данные файлы загружаются на сайт [moleculaneuropathology.org](http://moleculaneuropathology.org), разработанный сотрудниками Университета Хайдельберга. Загруженные данные



автоматически сравниваются с данными метилирования контрольной группы, включающей более 2800 опухолей ЦНС почти всех известных классов. Помимо классификаторов и алгоритмов сайта [molecularneuropathology.org](http://molecularneuropathology.org) мы в нашей работе также используем статистический метода анализа данных – визуализируем когорты метилирования за счет перевода цифровых данных метилирования в графическое решения через 2 системы: TSNE и UMAP.

**Результаты.** Нами были проанализированы более 600 образцов различных опухолей ЦНС, в частности в рамках данного исследования были проанализированы 40 диффузных глиом высокой степени злокачественности взрослого типа с целью уточнения нозологической группы: глиобластома, IDH-дикий тип, астроцитомы, IDH-мутантная или олигодендроглиома, IDH-мутантная и с коделецией 1p/19q. Также использование метода позволило уточнить молекулярную подгруппу глиобластом IDH-дикий тип: мезенхимальный подтип, подтип RTK1 или подтип RTK2.

**Заключение.** Метод анализа профиля метилирования ДНК опухолей ЦНС, как и любой другой диагностический метод, имеет свои преимущества и ограничения. На текущий момент он не может полностью заменить другие методы исследования и является дополнительной диагностической возможностью в спорных случаях, а также при необходимости уточнения молекулярных подклассов опухолей, уже имеющих индивидуальный терапевтический подход или перспективных для его разработки.

*Финансовая поддержка: грант Минобрнауки № 075-15-2021-1343.*

---

## Симпозиум **Нейрофизиологические аспекты психической деятельности.** **Памяти академика Н. П. Бехтерева, 100 лет**

### **СЛУХОВЫЕ СЕНСОРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОТЕНЦИАЛОВ, СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ ВО ВРЕМЯ БУДДИЙСКИХ МЕДИТАЦИЙ**

Бойцова Ю. А.<sup>1,\*</sup>, Медведев С. В.<sup>1</sup>, Кокурина Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*ГНЦ РФ – институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Фонд поддержки исследований мозга имени академика Натальи Бехтерева,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: [Boytsova.ihb@gmail.com](mailto:Boytsova.ihb@gmail.com)

Для современных исследований механизмов сознания человека может быть полезным сопоставление нейрофизиологических данных и тысячелетнего опыта интроспекции, накопленного в Буддийской философской традиции и направленного на понимание механизмов сознания через субъективный опыт во время различных медитативных техник.

В Буддийской традиции медитативные практики делятся на две категории: однонаправленная концентрация и аналитическая медитация. Освоение этих двух техник является необходимым условием для перехода к третьему классу медитаций – тантрическим практикам. Согласно Буддийской традиции, все эти медитации характеризуются постепенным «растворением» «грубых уровней» сознания, связанных с пятью органами чувств. С физиологической точки зрения процесс «растворения» сенсорного сознания можно рассматривать как отключение внимания от внешнего мира и уменьшение распознавания сенсорных стимулов. Таким образом, мы сосредоточились на том, как рассматриваемые медитации влияют на сенсорную и когнитивную обработку внешних стимулов.

В работе исследовались слуховые потенциалы, связанные с событиями (N1, P2, негативность рассогласования (MMN), P3a) в пассивной парадигме, с использованием трехстимульного теста (Alho et al., 1998), в котором предъявляются стандартные, девиантные и новые звуковые стимулы. В исследовании приняли участие 140 монахов из Буддийских монастырей Индии. Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали монополярно с 19 электродов с помощью электроэнцефалографа Mitzar EEG-202. Монахи слушали предъявляемые звуки в состоянии покоя с закрытыми глазами и во время медитации с закрытыми глазами: аналитическая медитация, однонаправленная медитация и тантрические практики.

В результате было показано, что во время медитаций уменьшается амплитуда MMN, уменьшаются амплитуды компонентов N1 и P2 на девиантные стимулы и амплитуда компонента P3a на новые стимулы. Эти результаты показывают, что рассматриваемые медитации сопровождаются снижением физиологических процессов, отвечающих за поддержание внимания к внешнему миру и распознавание изменений в потоке сенсорных стимулов.

Негативность рассогласования (MMN) может рассматриваться как отражение работы такого механизма мозга как детектор ошибок (Бехтерева, 1971; Бехтерева и соавт., 1968, 2005). Ранее считалось, что умственные усилия не могут влиять на работу данного механизма. Однако, показанное снижение амплитуды MMN может свидетельствовать об изменении работы детектора ошибок во время медитаций.

**МНОГОМЕРНЫЙ АНАЛИЗ ПАТТЕРНОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ КОДИРОВАНИЯ  
ИНФОРМАЦИИ В МОЗГЕ**

Князев Г. Г.\*

*Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск*

\*e-mail: knyazevgg@neuronm.ru

подавляющее большинство имеющихся в настоящее время фМРТ данных о работе мозга получено с помощью одномерных методов статистического параметрического картирования, при которых статистическая модель последовательно применяется к каждому вокселю объема мозга, а потом выявляются кластеры активных вокселей. Этот метод основан на допущении о независимости друг от друга активности отдельных вокселей и на предположении, согласно которому значимая активность должна локализоваться в достаточно крупных центрах переработки информации. Последние данные ставят под сомнение оба эти допущения, и активно развивающиеся в последние годы методы многомерного анализа паттернов (МАП) показывают, что активность мозга, сопровождающая восприятие и извлечение смысла, имеет широко распределенный вероятностный характер. В докладе будут рассмотрены особенности методов МАП и проиллюстрированы некоторыми данными из исследований нашей лаборатории.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-013-00404).*

---

**Постерная секция: Нейрофизиологические аспекты психической деятельности**

**ОВЛАДЕНИЕ ЕСТЕСТВЕННЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ЯЗЫКОМ КАК МЕХАНИЗМ  
ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОФЕНОТИПА: КОНЦЕПТУАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ**

Анфиногенова Н. Д.\*, Шведова М. В.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск*

\*e-mail: anfiyj@gmail.com

Формирование нейрофенотипа человека остаётся малопонятым процессом, особенно в части механизмов воздействия средовых факторов. Овладение естественным человеческим языком влияет на формирование нейрофенотипа, что представляет собой одно из наиболее интригующих явлений нейрогенетики и нейрофизиологии. Целью работы было разработать концептуальное обоснование связи языка и формирования нейрофенотипа. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют, что нейрофенотип ребенка, выросшего в дикой среде, значительно отличается от нейрофенотипа ребенка, выросшего в нормальной социальной среде. Эти отличия находятся за пределами нормы реакции, наблюдаемой в человеческом обществе. Дикий (каспар-хаузеровский) ребенок, лишенный нормального человеческого общения в течение первого десятилетия жизни, необратимо лишается способности к прямохождению, освоению речи и приобретению социальных навыков. Без вербального общения в первые годы жизни происходит блокирование нереализованного генетического потенциала, необходимого для формирования нейрофенотипа *homo sapiens*. Нейрофенотипы каспар-хаузеровских и нормальных детей демонстрируют устойчиво различающиеся поведенческие и нейрофункциональные профили, что указывает на важную роль стимулов, связанных с освоением языка, на развертывание карт генотип–нейрофенотип. При этом эпигенетические механизмы и гены-мишени языка, как феномена, формирующего нейрофенотип ребенка, остаются неизвестными. Экспериментальное изучение роли языка и речи в формировании нейрофенотипа у человека проблематично из-за многочисленных этических проблем. Животные модели вряд ли могут быть уместны, учитывая наличие большого разрыва между нейропсихологией человека и животных. Однако некоторые аспекты взаимосвязи между генотипом и нейрофенотипом человека могут быть изучены у нормальных социализированных детей в пределах нормы реакции. Мы предполагаем, что вклад речевой стимуляции в формирование нейрофенотипа можно оценить, используя в качестве одного из ключевых параметров энтропию речи. Предлагаемая междисциплинарная методология включает также методы лингвистики, эпигенетики, визуализации (МРТ, фМРТ), этики и когнитивных нейронаук. Более глубокое понимание роли языка в формировании нейрофенотипа *homo sapiens* может быть полезно для разработки подходов к реабилитации детей с отставанием речевого развития. Впервые мы представляем концепцию изучения человеческого языка, как одного из ключевых негенетических механизмов формирования нейрофенотипа в онтогенезе.

## ИЗМЕНЕНИЕ КОЖНОЙ ТЕМПЕРАТУРНОЙ РЕАКЦИИ ЛИЦА ПРИ ДАЧЕ ЛОЖНЫХ ПОКАЗАНИЙ У ОПРАШИВАЕМЫХ ЛИЦ

Булатова И. А.<sup>1,\*</sup>, Собашников А. В.<sup>2</sup>, Кривцов А. В.<sup>1</sup>, Ванюков В. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера», г. Пермь

<sup>2</sup>ГУФСИН России по Пермскому краю, г. Пермь

\*e-mail: bula.1977@mail.ru

**Введение.** Отклонения от базовой линии поведения испытуемых, часто сопровождающие ложь, характеризуются бессознательными изменениями ряда физиологических параметров. Некоторые из них оцениваются с помощью детекторов лжи (полиграфов). Однако в свободной и откровенной беседе использование таких приборов не всегда целесообразно. Одним из значимых параметров могла бы стать кожная температура лица, легко фиксируемая с помощью тепловизора. Нами было проведено исследование, целью которого явилось определение связи между изменением кожной температуры (Т) различных участков лица от дачи ложных показаний, выявленных на полиграфе.

**Методы исследования.** В исследовании приняли участие 10 человек, среди которых 5 мужчин и 5 женщин. Средний возраст испытуемых составил  $20,8 \pm 0,4$  лет. Для валидации ложности показаний был использован полиграф, модель ЭПОС-10 (ЗАО «Группа ЭПОС», Россия), с регистрацией физиологических данных датчиками дыхания, фотоплетизмограммы, сердечного ритма и кожно-гальванической реакции. Для измерения температурной реакции зон кожи лица был применен прецизионный инфракрасный тепловизор XEAST XE-32 (Shenzhen Xeast Technology Co., Ltd., Китай). Фиксировалось изменение кожной температуры в динамике после ответа на контрольные вопросы в соответствии с методикой, а также вычислялись изменения границ горячих температурных зон в пикселях изображения (рх), результат считался значимым при изменении температуры на  $0,5$  °С и расширении области изменения более чем на 10 рх. Результаты сравнивались с реакцией при верных ответах и обрабатывались статистически.

**Результаты.** Измерение границ температурных зон проводилось по двум осям (X\*Y) в рх. Выявлена закономерность между представлением лжи и изменением границ температурных зон кожи лица в области рта, щек и глазниц справа и слева с увеличением границ более чем на 10 рх в течение 5, 10 и 15 секунд после дачи ложного показания на контрольный вопрос. Наибольшее зафиксированное изменение наблюдалось при сравнительном наложении изображений до теста и после него, через 3 минуты. Например, до теста ( $t=13:31$ , Т в активных зонах =  $37,0$  °С): правая область глазницы ( $135*100$  рх), левая область глазницы ( $128*96$  рх), область рта и щечная область справа ( $102*165$  рх), область рта и щечная область слева ( $124*162$  рх); после теста ( $t=13:34$ , Т в активных зонах =  $36,8$  °С): правая область глазницы ( $161*104$  рх), левая область глазницы ( $152*113$  рх), область рта и щечная область справа ( $297*224$  рх), область рта и щечная область слева ( $142*124$  рх). Изменения границ температурных областей при даче ложных показаний обширны ( $X_2-X_1(\min) = 18$  рх,  $X_2-X_1(\max) = 195$  рх;  $Y_2-Y_1(\min) = 4$  рх,  $Y_2-Y_1(\max) = 59$  рх) и отличались от изменений при нейтральных ответах ( $p < 0,05$ ). Однако следует учесть, что области глазниц только в 40 % случаев реагируют температурными изменениями на ложь, в то время как области рта и щек в 100 %. Вероятность лжи при ложных ответах по данным полиграфа составляла 95 %.

**Заключение.** В ходе исследования удалось обнаружить прямую связь между ложными показаниями испытуемых и изменением температурной реакции кожи лица в области глазниц, рта и щек.

## ЭЭГ/ВП ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ПОДРОСТКАМИ АРИФМЕТИЧЕСКИХ ЗАДАНИЙ В УСЛОВИЯХ ПОВТОРНЫХ И ЕДИНИЧНЫХ ПРЕДЪЯВЛЕНИЙ ПРИМЕРОВ С ОБЩЕЙ ЗАДАЧЕЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННО РЕАГИРОВАТЬ НА ВЕРНЫЙ И ОШИБОЧНЫЙ ОТВЕТЫ

Галкин В. А.\*<sup>1</sup>, Нагорнова Ж. В., Шемякина Н. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: 30galkin98@gmail.com

Математическое мышление является объектом как психологических (Robinson et al. 2006) так и физиологических исследований с использованием ЭЭГ/ВП и фМРТ методик (Нагорнова и соавт., 2019, Arsalidou et al., 2018). В данной работе приведены результаты двух ЭЭГ/ВП исследований. В обоих исследованиях испытуемым предъявлялись математические примеры и затем – ответы к ним (50 % верных/ошибочных). Задачей испытуемых было нажать кнопку при предъявлении верного ответа и игнорировать ошибочный. В первом (I) исследовании приняли участие 24 человека (7 м;  $15,38 \pm 1,38$  лет), во втором (II) 60 (39 м;  $15,85 \pm 1,41$  лет). ЭЭГ регистрировали монополярно (объединенный ушной референт) от 32 или 19 отведений (Мицар 202, ЧД 500 Гц и smartBC1, ЧД 250 Гц соответственно), заземляющий электрод располагался в передне-центральной отведении, сопротивление  $< 5$  кОм, РФ- 50 Гц. Анализ ВП проводили для безартефактных проб (ICA коррекция) в полосе 1.6-15 Гц.

В I исследовании примеры предъявлялись по одному разу с верным и ошибочным ответом, в то время как во II – каждый пример предъявлялся 10 раз (5 раз верный/ ошибочный ответ). Также в I задании задачей испы-

туемого было нажать на кнопку мыши, в случае если он успевал решить пример до предъявления ответа. Таким образом, задание I – с единичным предъявлением представляет собой простое решение задачи с последующим сличением ответа, а задание с повторным предъявлением (II) в силу скорости предъявления и отсутствия необходимости каждый раз высчитывать ответ заново имеет сходство с предъявлением в парадигме “Go/No-go”. В обоих исследованиях сравнивали реакции на предъявления ответов. При сравнении ВП «верный ответ» vs «ошибочный» в I исследовании наблюдалось меньшее негативное отклонение на интервале 270-396 мс, по всем отведениям; меньшая амплитуда на интервале 432-572 мс, по всем отведениям; меньшее негативное отклонение на интервале 780-916 мс вдоль оси «лоб – правый висок».

Во II исследовании с повторным предъявлением при сравнении «верный ответ» vs «ошибочный» наблюдалась большая амплитуда ВП на интервале 188-368 мс по всем отведениям; меньшая амплитуда на интервале 370-560 мс, по всем отведениям; большая амплитуда на интервале 560-868 мс, вдоль оси «лоб – правый висок»; и меньшая амплитуда на интервале 728-1076 мс в левом центральном и теменном отведениях.

Таким образом, можно заключить, что до 700 мс, компоненты в двух разных заданиях ведут себя схожим образом, в то время как более поздняя компонента отличается и продолжительностью, и характером.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭЭГ ПРИ ПРОСМОТРЕ НАИБОЛЕЕ ИЗВЕСТНЫХ КАРТИН М. ВРУБЕЛЯ ХУДОЖНИКАМИ-ПРОФЕССИОНАЛАМИ И ИСПЫТУЕМЫМИ БЕЗ ХУДОЖЕСТВЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Грохотова А. В.<sup>1,\*</sup>, Васенькина В. А.<sup>1</sup>, Галкин В. А.<sup>1</sup>, Бирюкова С. В.<sup>2</sup>, Потапов Ю. Г.<sup>3</sup>, Никишена И. С.<sup>4</sup>,  
Нагорнова Ж. В.<sup>1</sup>, Шемякина Н. В.<sup>1,\*\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Русский музей, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*«Мансарда художников», г. Санкт-Петербург*

<sup>4</sup>*Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: anya.annie@yandex.ru \*\*e-mail: shemyakina\_n@mail.ru

В пилотном нейроэстетическом исследовании в условиях естественного посещения моновыставки М. Врубеля (Русский музей) участвовали 28 человек (30-70 лет, 12 м: 16ж, художники и не-художники). Оценивали характеристики ЭЭГ художников – профессионалов и испытуемых без художественного образования при просмотре произведений живописи. В момент посещения выставки у испытуемых регистрировали ЭЭГ (монополярно, от 19-ти отведений (SmartBCI, ООО «Мицар», СПб), ЧД 250 Гц, электрод «земля» – между Fpz и Fz) в полосе 0.53-30 Гц. Общее время нахождения на выставке составляло около часа. Во время просмотра полотен испытуемый сначала обозначал момент начала просмотра картины (единичным нажатием кнопки-отметчика), затем от 30 с до 3 мин рассматривал изображение и серией нажатий (1-10) оценивал субъективную эстетическую «привлекательность» полотна. Анализ данных проводили на безартефактных фрагментах записи ЭЭГ (ISA коррекция артефактов) в полосе 1.6-30 Гц. Для расчета спектральной мощности использовали быстрое преобразование Фурье, ЭЭГ разделяли на эпохи анализа 2 с с 50 % перекрытием, окно Ханна. Сравнивали спектральную мощность ЭЭГ в тета (4-8 Гц), альфа-1 (8-10 Гц), альфа-2 (10-13 Гц), бета-1 (13-18 Гц), бета-2 (13-30 Гц) диапазонах ЭЭГ при просмотре наиболее известных картин М. Врубеля (Богатырь, Царевна-Лебедь, Лебедь, Демон сидящий, Демон летящий и др.) художниками – профессионалами и испытуемыми без специального художественного образования. Достоверные отличия были выявлены в полосе альфа частот 8-11 Гц. У художников профессионалов при просмотре полотен и их оценивании наблюдались меньшие значения мощности альфа-ритма в лобных, центральных и теменных областях и большие значения мощности ЭЭГ для 12-14 Гц в затылочных отведениях билатерально по сравнению с группой испытуемых без специального художественного образования. Изменения ЭЭГ в диапазоне альфа частот чувствительны к задачам с привлечением внимания к внешним стимулам и внутренним состояниям, являются «зоной интереса» для изучения состояний творческой деятельности (Martindale, Hines, 1975; Martindale, Hasenbus, 1978; Fink et al., 2006-2023; Shemyakina, Nagornova, 2014, 2020), тесно связанных с эстетическими переживаниями. Пилотное исследование особенностей восприятия произведений живописи в естественных условиях посещения музея профессионалами и непрофессионалами продолжается и сможет представить более детальные результаты.

*Работа выполнена при поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У УСПЕШНЫХ И МЕНЕЕ УСПЕШНЫХ ВЫПУСКНИКОВ СТАРШЕЙ ШКОЛЫ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СЗМР-3

Губарева Л. И.\*, Коныжева Ю. Г., Агаркова Е. В.

ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

\*e-mail: l-gubareva@mail.ru

С введением профильного обучения в РФ проводятся многочисленные исследования его влияния на состояние здоровья школьников, функционирование центральной нервной системы (ЦНС), вероятность развития психосоматических заболеваний (Черненко Ю. В., Сердюков А. Ю., 2011; Губарева Л. И., Прасолова О. В., 2013). При этом необходимо отметить, что за последние 10 лет общая заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения подростков в возрасте 15-17 лет увеличилась на 11,3 % в связи с тем, что обучение в профильных классах предъявляет повышенные требования к пластичности психики и функционированию ЦНС. Целью исследования было изучение влияния профильного обучения на функциональное состояние ЦНС у выпускников старшей школы с использованием новой методики компьютерной хронорефлексометрии – СЗМР-3 – сложной зрительно-моторной реакции с выбором из двух альтернатив в 3 этапа.

На компьютерном приборе УПФТ-1/30 «Психофизиолог» обследовано 68 школьников (35 юношей и 33 девушки) 11 классов МБОУ СОШ № 2 г. Ставрополя, неотягощенных генетической патологией. Успешными считали выпускников, у которых средний балл ЕГЭ варьировал в диапазоне 25÷40 баллов (31,3±1,5 балл), менее успешными – с диапазоном 43÷70 баллов (54,4±3,1 балл). Предъявлялось 105 сигналов, объединенных в 3 группы. 1-я группа сигналов: в случайном порядке предъявляется 20 красных и 15 зеленых стимулов. Красный стимул гасится клавишей «Нет», зеленый – клавишей «Да». 2-я группа сигналов также 20 красных и 15 зеленых стимулов, но красный стимул гасится клавишей «Да», а зеленый – клавишей «Нет». 3-я группа сигналов – те же 20 красных и 15 зеленых стимулов, но сигнал зеленого цвета пропускается, не гасится, а красный сигнал гасится клавишей «Да». Достоверность различий оценивали по Стьюденту.

Результаты исследования показали, что 1-й этап СЗМР-3 не выявил существенных различий по сравнению со стандартной – одноэтапной СЗМР, в то время как 2-й этап выявил достоверные различия по целому ряду показателей. У менее успешных учащихся 11 класса значимо больше по сравнению с успешными число пропущенных и упреждающих стимулов, число ошибок на дифференцировку и суммарное число ошибок ( $p < 0,05$ ), меньше среднее время реакции ( $p < 0,05$ ), что в совокупности обуславливало более низкий уровень сенсомоторных реакций ( $p < 0,01$ ). Таким образом, данная методика позволяет более точно и объективно оценивать функциональное состояние ЦНС, что диктует необходимость ее использования для мониторинга психического здоровья школьников.

## НАРУШЕНИЯ ТРЕВОЖНОСТИ, ПАМЯТИ И НАСТРОЕНИЯ У МЫШЕЙ ТРАНСГЕННОЙ ЛИНИИ SCA2-58Q

Егорова П. А.<sup>1,\*</sup>, Маринина К. С.<sup>1</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,  
г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Юго-западный медицинский центр университета Техаса, Даллас, Техас, США

\*e-mail: bio\_polya@mail.ru

**Введение.** Спиноцеребеллярная атакия 2-го типа (СЦА2) является наследственным генетическим заболеванием, вызываемым экспансией полиглутамина в белке атаксин-2, при котором наблюдается поражение мозжечка и ухудшение моторных функций. Между тем, у пациентов также наблюдаются нарушения когнитивных способностей и ухудшения психоэмоционального состояния. Недавние исследования показали, что функциональность мозжечка не ограничивается контролем моторной активности. Оказалось, что мозжечок вовлечён в работу различных когнитивных процессов, а также в обработку эмоций. Цель работы состояла в исследовании когнитивных и аффективных нарушений у СЦА2 мышей трансгенной линии SCA2-58Q и возможности фармакологической коррекции указанных нарушений. **Методы исследования** включали поведенческие тесты на оценку уровня тревожности, памяти и депрессии у СЦА2 мышей, а также методы электрофизиологической регистрации активности клеток Пуркинье (КП) на живых мозжечковых срезах. **Результаты.** Нами было показано, что для СЦА2 мышей характерны проявления патологически бестревожного поведения при прохождении теста «Открытое поле», нарушения в пространственной памяти во время выполнения задания «Водный лабиринт Морриса», а также симптомы депрессивного состояния в тесте вынужденного плавания и в тесте предпочтения сахара. Далее нами было проведено исследование влияния активации SK каналов хлорзоксазоном (CHZ) в присутствии фолиевой кислоты (FA) на электрофизиологическую активность КП, а также на моторные, когнитивные и аффективные функции СЦА2 мышей. Так, комбинация CHZ-FA улучшала моторную координацию СЦА2 мышей в тесте «Прогулка по перекладине», восстанавливала нормальный уровень тревожности при прохождении теста «Открытое поле», а также улучшала стратегии обучения СЦА2 мышей во время прохождения водного лабиринта Морриса. Более того, применение CHZ-FA

приводило к уменьшению симптомов депрессии в СЦА2 мышцах, что было выявлено в тесте предпочтения сахарозы. Наконец, присутствие CHZ-FA не влияло на частоту генерации импульсной активности КП, тогда как CHZ и FA по отдельности изменяли частоту исследуемых нейронов. **Заключение.** Таким образом, в результате настоящей работы у СЦА2 мышцей были выявлены когнитивные и аффективные нарушения, при этом применение CHZ-FA смягчало как симптомы атаксии, так и немоторные нарушения в мышцах, не влияя при этом на генерацию импульсной активности КП коры мозжечка.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-75-10030.*

### **ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ БЕЛКА HSPA1A В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ ЛЮДЬМИ**

Епимахова Е. В.<sup>1,\*</sup>, Серёгин А. А.<sup>1</sup>, Рыжкова А. Ю.<sup>2</sup>, Симуткин Г. Г.<sup>1</sup>, Смирнова Л. П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск*

<sup>2</sup>*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

\*e-mail: ElenaEpimakhova@mail.ru

Одной из проблем психиатрии является ранняя диагностика биполярного аффективного расстройства (БАР) и рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) в виду их сходной клинической картины и отсутствия биологических критериев. Почти у 65 % больных БАР ошибочно диагностируется РДР (Мосолов С. Н. и соавт., 2014), что связано с недостаточным пониманием патогенеза аффективных расстройств. Во многих исследованиях показано, что полиморфизм гена белка теплового шока 1A, (HSPA1A) был ассоциирован с БАР и шизофренией (Kowalczyk et al., 2019, Fillman et al., 2014). Также известно о повышении экспрессии HSPA1A в моноцитах больных БАР во время депрессивного эпизода (Becking et al., 2015). Количественное определение белка HSPA1A в доступном биоматериале – сыворотке крови, может подтвердить его роль в патогенезе аффективных расстройств и возможность использования для дифференциальной диагностики аффективной патологии.

Исследована сыворотка крови 35 пациентов с РДР (F33), в возрасте 32 [21;52] года и 28 пациентов с БАР (F31), в возрасте 40,33±14,1 в сравнении с 15 психически и соматически здоровыми лицами, соответствующими по полу и возрасту с обследуемыми пациентами. Кровь у всех пациентов забирали до начала терапии. Количество HSPA1A измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА) (набор: SEB081Hu Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Heat Shock Protein1A(HSPA1A) from Homo sapiens (Human) (Cloud-Clone Corp). Статистическую значимость результатов определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Обнаружено статистически значимое повышение уровня HSPA1A у больных БАР (0,8356 [0,5948; 1,098] нг/мл), в сравнении со здоровыми лицами (0,6135 [0,5123; 0,7722] нг/мл),  $p = 0,016$ ). При сравнении уровня HSPA1A у больных РДР (0,6989 [0,6295; 0,8918] нг/мл) и здоровых лиц статистически значимых различий не выявлено.

Белки теплового шока участвуют в синтезе, и транспорте белков, а также предотвращают агрегацию белков (Benagoch, 2011). HSPA1A участвует в эмбриональном развитии центральной нервной системы и нейропротекции у взрослых (Reed-Herbert et al., 2006). HSPA1A обладает антиапоптатическими свойствами, повышая выживаемость нейронов при повреждении (Ekimova et al., 2018). Увеличение концентрации белка HSPA1A у больных БАР говорит об участии этого белка в патогенезе БАР и он может быть предложен в качестве параклинического критерия для постановки диагноза БАР.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-75-00023.*

### **РОЛЬ МЕТАБОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В МЕХАНИЗМАХ ОБУЧЕНИЯ И ПАМЯТИ**

Жуйкова Н. С., Черноморец И. Ю., Архипов В. И.\*

*Институт экспериментальной и теоретической биофизики РАН, г. Пуццино*

\*e-mail: viarkhipov@rambler.ru

Метаботропные рецепторы глутамата (мГлуР) являются перспективными мишенями для создания фармакологических средств лечения неврологических заболеваний. Широкое распределение мГлуР по структурам мозга обеспечивает участие глутамата в регуляции многочисленных функций в норме и при патологиях. В экспериментальных исследованиях показана эффективность модуляции мГлуР для коррекции состояний тревоги, депрессии, шизофрении, эпилепсии и других психических расстройств, а также нейродегенеративных болезней. Лиганды мГлуР привлекают внимание не только как потенциальные терапевтические средства, они являются ценным инструментом в экспериментальных исследованиях и в частности, в изучении механизмов обучения и памяти. В настоящей работе исследовано влияние на когнитивные функции животных модуляция мГлуР всех трех групп этих рецепторов.

Опыты проводили на крысах Вистар, обучение и память которых исследовали с применением пищедобывательной реакции в лабиринте с четырьмя целевыми полками и в экспериментальной камере, четыре целевых полки в которой расположены на разной высоте. Использованы лиганды мГлуР, проникающие через ГЭБ: антагонисты мГлу5:

МРЕР и МТЕР; агонист мГлу2/3: LY354740 (eglumetad); позитивный аллостерический модулятор мГлу4 TCN238. Дозы веществ выбраны с учетом данных литературы и собственных исследований.

Полученные результаты показали, что антагонисты мГлу5 (представители Группы I) способны вызывать проходящие нарушения воспроизведения предварительно выработанных навыков. Известно, что этот тип рецепторов локализован преимущественно на постсинаптических мембранах глутаматных синапсов и его эффекты частично обусловлены NMDA-рецепторами. Лиганды мГлуР Групп II и III в дозах, проявляющих нейропротекторное действие, незначительно влияют на память животных. Их пресинаптическая локализация не нарушает проведение глутаматных синапсов, однако лиганды этих рецепторов способны эффективно модулировать эффекты антагонистов NMDA-рецепторов глутамата (кетамина, мемантина). Так, например, было показано, что агонист мГлу2/3 LY354740 модулирует поведенческие эффекты антагониста NMDA-рецепторов кетамина в условиях нейрхимического переключения навыков.

Эксперименты позволяют сделать заключение, что лиганды мГлуР Групп II и III влияют на когнитивные процессы у здоровых животных незначительно, что делает возможным их применение для коррекции других функций мозга.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00622.*

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ В ГРУППАХ С РАЗЛИЧНОЙ НЕЙРОДИНАМИКОЙ

Зашихина В. В.\*

*ФГОУ ВО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск*

\*e-mail: [physiolnord@yandex.ru](mailto:physiolnord@yandex.ru)

**Введение.** Когнитивные функции головного мозга в значительной мере связаны со скоростью протекания нейродинамических процессов. Целью исследования – сравнить уровень развития когнитивных процессов в зависимости от характера нейродинамических процессов.

**Методы исследования.** Исследование проводилось на студентах медуниверситета. Количество участников – 120. Возраст участников 18-21.

Для определения характера нейродинамических процессов использовался тест «Реакция на движущийся объект». Изучение особенностей когнитивных процессов происходило на базе субтестов теста Векслера (WAIS).

На основе данных реакции на движущийся объект были выделены следующие группы. Группа В – лица с преобладанием процессов возбуждения – 62 человека. Группа Т – с преобладанием процессов торможения – 19 человек. Группа У – с уравновешенностью процессов возбуждения и торможения – 9 человек. Группа Н – с неустойчивыми процессами – 30 человек.

На основании теста Векслера были выделены следующие факторы: фактор 1 – «Знание фактического материала»: субтесты 1, 2; фактор 2 – «Сформированность процессов анализа, синтеза и сравнения»: субтесты 3, 4, 9; фактор 3 – «Сформированность образов»: субтесты 6, 8, 10; 4 – «Оперативная память»: субтесты 5, 7; 5 – «Гибкость мышления»: субтест 11. Для анализа данных каждого фактора использовались сумма баллов соответствующих субтестов.

**Результаты.** В группе У были полученные максимальные баллы по всем факторам. Результаты в группе У достоверно отличались по факторам 1, 3, 4, 5. Самый низкий результат по фактору 1 был показан в группе Т; по фактору 2 – в группа Т и Н. По факторам 3, 4, 5 – в группе Н.

В целом сумма балльных оценок по тесту Векслера по сравнению с другими группами достоверно была выше в группе У (143,6±15,3). Наиболее низкий результат – в группе Н (131,3±9,3). Промежуточные результаты в группе В – 135,1±10,0 и в группе Т – 133,5±10,4.

**Заключение.** Уравновешенность нейродинамических процессов в коре головного мозга в наибольшей степени способствует развитию представленных когнитивных функций. В ситуации несбалансированности процессов возбуждения и торможения уровень развития ряда когнитивных функций, изученных субтестами Векслера, снижен по сравнению с лицами, у которых имеется преобладание одного из этих процессов или их уравновешенность.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ ПОСЛЕ COVID-19

Иерусалимский Н. В.<sup>1,2,\*</sup>, Каримова Е. Д.<sup>1,2</sup>, Самотаева И. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

\*e-mail: [ierusalimskii.nv14@physics.msu.ru](mailto:ierusalimskii.nv14@physics.msu.ru)

В первые месяцы после перенесённого COVID-19 депрессия или тревожное расстройство диагностируются по разным оценкам у 18-30 % пациентов (Renaud-Charest et al., 2023).

**Гипотеза исследования.** Поскольку течение COVID-19 у большинства пациентов сопровождается потерей

обоняния, постковидные неврологические нарушения могут сопровождаться структурными изменениями головного мозга (ГМ) для областей, относящихся к обонятельной системе ГМ и их проекций.

**Цель исследования.** Выявить структурные особенности головного мозга у пациентов, страдающих от первичного депрессивного эпизода после перенесённого COVID-19.

**Материалы и методы.** Группы испытуемых: 14 пациентов с первичной депрессией после перенесённого COVID-19 (средний возраст  $33 \pm 11$  лет), 14 пациентов с первичной депрессией (средний возраст  $31 \pm 11$  лет), 14 здоровых испытуемых (средний возраст  $31 \pm 8$  лет). МРТ ГМ проводили на сканере EXCEL ART VantageAtlas-X («Toshiba», Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл в стандартных режимах. Для получения анатомического изображения использовали последовательность T1 3D MP-RAGE Ax (TR=12 мс, TE= 5 мс, матрица реконструкции— $512 \times 512$ , толщина слоя—1 мм). Определение морфометрических характеристик структур ГМ проводилось с помощью пакета программ FreeSurfer 7.2.0 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Далее был применён ковариационный анализ по факторам: группа (контроль, депрессия, COVID-19), пол и ковариант: возраст. Для коррекции эффекта множественных сравнений была применена поправка Холма-Бонферрони. Для апостериорных сравнений был применён критерий Тьюки.

**Результаты.** У пациентов после COVID-19 по сравнению с пациентами без COVID-19 выявлено: в правом полушарии—снижение площади нижней теменной извилины, средней височной извилины, энторинальной коры и берегов верхней височной борозды; увеличение толщины шпорной борозды; в левом полушарии—снижение площади парагиппокампальной извилины.

У пациентов без COVID-19 по сравнению со здоровым контролем выявлено: увеличение объема третьего желудочка и снижение толщины латеральной орбитофронтальной и ростральной части передней поясной коры в правом полушарии.

**Выводы.** Обнаружено различие морфологических коррелятов для групп пациентов с первичным депрессивным эпизодом. Однако малый размер выборки требует дальнейшего изучения для уточнения результатов.

### АЛЬФА-РИТМ НА ЯЗЫКЕ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ СЕТЕЙ

Козлова Л. И.\*

*ФГБУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск*

\*e-mail: lyudmilakozlova@yandex.ru

Нейрокогнитивные/нейронные сети—совокупность синхронно действующих регионов мозга, с появлением данного метода исследования стало возможна принципиально новая интерпретация многих когнитивных процессов. Альфа-ритм—основной ритм головного мозга человека, действующий на частоте 8-13 Гц, показана его роль в процессах внимания, креативности, восприятия, оперативной и долгосрочной памяти. Исследования нейросетевой структуры альфа-ритма все еще немногочисленны и в основном указывают на сеть, работающую по умолчанию—DMN (Jann et al., 2009; Chang et al., 2013). Различные части DMN демонстрировали дивергентное отношение к альфа-мощности в исследовании Bowman et al. (2017).

Было проведено ЭЭГ-фМРТ исследование курса альфа-биоуправления, в котором участвовали 20 (альфа-тренинг) и 9 (контроль по бета-ритму) здоровых мужчин-правшей (средний возраст  $27 \pm 7$  лет). Протокол эксперимента включал 3 ЭЭГ-фМРТ регистрации с интервалами в 2 недели, во время которых испытуемые прошли курс ЭЭГ-биоуправления, состоявший из 20 занятий (5 занятий в неделю, по 30 мин каждое), с помощью ПАК «БОСЛАБ-Профессиональный». Томографическая сессия включала 6 блоков из 3 состояний каждый: «открытые глаза», «тест», «отдых». Длительность выполнения команды «открытые глаза» и «отдых» составляла 35 с, «тест»—70 с. фМРТ-исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Achieva Nova Dual (Philips) с индукцией магнитного поля 1.5 Тл. В качестве метода реконструкции нейронных сетей использовался анализ независимых компонент (ICA), предполагающий разложение данных фМРТ по пространственному критерию.

Максимальные изменения коннективности в результате когнитивного управления альфа-ритмом демонстрировали RECN (правая сеть исполнительного контроля), ASN (сеть выделения релевантного стимула), HVN (сеть обработки визуальной информации высокого уровня), Cuneus (сеть Клина), VSN (сеть обработки визуально-пространственной информации). Так же наиболее выраженные изменения BOLD-феномена, связанные с мощностью альфа-ритма, были получены для T8-отведения правого полушария и F7 левого и соответствовали сетям исполнительного контроля (RECN) и выделения релевантного стимула (ASN).

В итоге RECN и ASN были выделены в качестве ключевых нейрокогнитивных сетей, обеспечивающих произвольную модификацию альфа-ритма.

### РАСШИРЕНИЕ ЗРАЧКА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ВЫБОРА КАК МАРКЕР СКЛОННОСТИ К ПОСТОЯНСТВУ У ПАЦИЕНТОВ С АУТИЗМОМ

Козунова Г. Л. \*, Мясникова А. С., Медведев В. А., Чернышев Б. В., Строганова Т. А.

*Московский государственный психолого-педагогический университет, г. Москва*

\*e-mail: KozunovaGL@mgppu.ru

Ключевой диагностический симптом аутизма—стремление к предсказуемости. В повторяющихся ситуациях выбора они принимают более единообразные решения, чем большинство нейротипичных испытуемых, которые время



от времени спонтанно меняют свои предпочтения (Wu et al., 2018). В основе нормальной вариативности поведения в типовых ситуациях лежит переход от использования знакомой выгодной стратегии к рискованной проверке альтернатив, что сопровождается усилением норадренергической нейромодуляции с сопутствующим расширением зрачка (Zenon, 2019). Мы провели пупиллометрическое исследование с целью выяснить, не связана ли приверженность постоянству у людей с аутизмом с нарушением психофизиологической регуляции исследовательского поведения.

21 пациент с аутизмом и 21 нейротипичный доброволец, уравненные по возрасту и невербальному интеллекту, выполнили 5 аналогичных блоков задачи на двухальтернативный выбор, во время которой регистрировались размеры зрачка. Один из стимулов вознаграждался в 70 % случаев, а второй – в 30 %. Для анализа нормированных размеров зрачка использовали линейную модель со смешанными эффектами.

Неожиданно результаты показали, что испытуемые с аутизмом не отличались от контрольной выборки по количеству невыгодных исследовательских выборов. В обеих группах с опытом появлялось предпочтение чаще подкрепляемого стимула, а редкие отклонения от этой выгодной стратегии сопровождались расширением зрачка. В тех блоках, где обучения не произошло (испытуемые равновероятно выбирали оба стимула), у нейротипичных испытуемых отсутствовала зависимость размеров зрачка от типа выбора. В отличие от них, у пациентов наблюдалось значимо большее расширение зрачка до, во время и после переключений с одного стимула на другой, чем когда они выбирали один стимул несколько раз подряд.

Мы предполагаем, что атипичная чувствительность зрачковых ответов к смене выбираемого стимула у пациентов с аутизмом отражает характерное для них сопротивление переменам *в ситуации неизвестных последствий своих действий*. Это может являться фактором развития поведенческих зависимостей, в частности пристрастия к азартным играм, к которым предрасположена значительная часть пациентов с аутизмом (Chamberlain et al., 2023).

### **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КРАТКОВРЕМЕННОЙ СЛУХОВОЙ И ЗРИТЕЛЬНОЙ ПАМЯТИ В КОНТРОЛЕ И ПРИ ДЕЙСТВИИ ОДОРАНТА АПЕЛЬСИНА**

Кундупьян О. Л.\*, Айдаркин Е. К., Кундупьян Ю. Л., Старостин А. Н., Бибов М. Ю.

*Академия биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского, Южный федеральный университет, г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: [diamanta@mail.ru](mailto:diamanta@mail.ru)

Активация обонятельной сенсорной системы мобилизует механизмы памяти, внимания, эмоций. В настоящее время остаются мало изученными нейрональные субстраты обонятельной рабочей памяти и её представленность внутри фонологической петли, а также взаимосвязь внимания и памяти (Zelano et al., 2009). Целью нашей работы было изучить влияние эфирного масла апельсина на кратковременную слуховую и зрительную память человека.

В рамках исследования 20 человек выполняли тесты на кратковременную слуховую и зрительную память в отсутствии и в присутствии одоранта апельсина. В процессе выполнения тестов оценивали количество правильно воспроизведенных слов и анализировали ЭЭГ.

Предъявление одоранта апельсина достоверно увеличило количество правильно воспроизведенных слов по сравнению с контрольной группой в процессе выполнения экспериментальной нагрузки. По результатам спектральных характеристик ЭЭГ обнаружили, что в тестах на слуховую память в контроле происходило усиление фокуса максимальной выраженности (ФМВ) в диапазоне всех исследуемых ритмов в передних областях коры левого полушария, что очевидно связано с особенностями локализации нейронов слухового анализатора и расположением нейронов двигательных анализаторов, отвечающих за артикуляцию речи, а также активацией передней системы внимания. В случае выполнения тестов на зрительную память в контроле наблюдали появление 2 ФМВ в передних и задних областях коры, в диапазоне исследуемых ритмов, что вероятно связано с активацией передней и задней систем внимания, а также вовлечением затылочных областей коры, которые являются центром чтения информации. Внесение одоранта апельсина в экспериментальную среду приводило к появлению 2 ФМВ локализованных в передних и задних областях коры в диапазоне исследуемых ритмов, что возможно являлось отражением активации передней и задней системы внимания.

Таким образом, запах одоранта апельсина вызывает процессы активации структур головного мозга, которые способствуют более эффективному запоминанию информации при чтении и воспроизведении информации. Наблюдаемые изменения на фоне апельсина, вероятно, связаны с гуморальным механизмом воздействия одорантов на ФС человека.

### **МОЗЖЕЧОК В ПРОЦЕССЕ ВОСПРИЯТИЯ РЕЧИ**

Маланчук И. Г.\*, Орлов В. А., Карташов С. И., Малахов Д. Г.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатowski институт», г. Москва*

\*e-mail: [coral@inbox.ru](mailto:coral@inbox.ru)

Развитие мозжечка в эволюции человека частично объясняется развитием речи (McLachlan, Wilson, 2017). Обсуждается сетевая архитектура мозжечка для поддержки распознавания социальных звуков (Thompson, Steinmetz,

2009; Wilson et al., 2009). Считается, что леволатеральный мозжечок хранит и использует шаблоны высоты тона (Holcomb et al., 1998). Существует гипотеза, что временная обработка в мозжечке регулирует кортикальную интеграцию слуховой информации и что временное представление речевого сигнала предсказывает слуховую динамику и регулирует ресурсы внимания коры ГМЧ (Schwartz, Kotz, 2016).

Дифференцируя процессы собственно речи и использования языка в речи (Маланчук, 2009), следует ожидать соответствующую специфику активации в нейросетях мозжечка и распределенных нейросетях ГМЧ. Это подтверждено в фМРТ-эксперименте (Magnetom Verio 3T, Германия) при восприятии испытуемыми речевого и речезыкового стимулов – вопросительной вокализации (протогласного Ъ?) и холофразы Да? той же интонационной структуры (Маланчук и соавт., 2023); ответные реакции блокированы. Выборка: N=15, 8 женщин, 7 мужчин, взрослые, правши.

Покажем здесь функциональную связность структур мозжечка (определена с помощью корреляции Пирсона) в эксперименте, направленном на установление нейросети речи. Установлена коактивация (отражены высокозначимые по критерию Стьюдента при  $p < 0.05$  с поправкой на множественные сравнения связи в диапазоне от 14.037 до  $-14.037$ ): в подсистеме CerebCrus (по атласу CONN) с наивысшим показателем связности – Cereb1-Cereb2 слева; с более низким уровнем связности – Cereb1-Cereb2 справа; Cereb2 билатерально; Cereb7 с Cereb1 и Cereb2 слева; Cereb2-Cereb7 справа; Cereb1 билатерально. В подсистеме Cerebellum наивысший уровень связности – после указанной выше Cereb1-Cereb2 слева – Cereb10(l)-Cereb8(r); Ver6-Cereb6(l, r); Ver6-Ver7; Ver45-Ver6; Cereb45(l)-Cereb6(l); Cereb45(r)-Cereb6(r); Cereb45 билатерально; Cereb6 билатерально; Cereb7-Cereb8 слева. В подсистеме Cerebellum/pPаНС, в целом с низкими показателями связности, Cereb9 билатерально и Cereb3(l)-BrainStem. Коактивации в системе CerebCrus-Cerebellum: Cereb8(l)-Cereb7(l); правосторонние Cereb8 с Cereb1, Cereb2 и с Cereb7, Cereb6-Cereb1; левосторонние Cereb6-Cereb1 и Cereb8 с Cereb1 и Cereb2; Cereb8(l)-Cereb2(r); Ver7-Cereb1(l).

Впоследствии эти данные сравним с данными активации/деактивации структур мозжечка в речезыковой задаче. Работа ведется в рамках темплана НИЦ «Курчатowski институт» (приказ № 87 от 20.01.2023 г.).

### **ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖМОЗГОВОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВКЛЮЧЕННОСТИ ДРУГОГО В ШКАЛУ СОБСТВЕННОЙ Я-КОНЦЕПЦИИ**

Мартынова А. В. \*, Стецуков Г. Д., Пятин В. Ф.

*Научно-исследовательский институт нейронаук ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара*

\*e-mail: nm063rus@gmail.ru

Актуальность изучения нейрофизиологических механизмов социального взаимодействия возрастает с каждым годом. В последнее время наиболее перспективным для данного типа исследований является метод гиперсканирования, основанный на синхронной регистрации электрической активности головного мозга нескольких субъектов социальных отношений. В данном исследовании изучалась зависимость межмозговой синхронизации от показателей, измеренных с помощью методики включенности другого в шкалу собственной Я-концепции (IOS-Scale), а также успешность прохождения групповых заданий.

Группе испытуемых студентов 1-3 курсов (n=20), разделенных по парам, было предложено определить место своего партнера по исследованию в шкале IOS (содержит в себе 7 градаций от низкого к высокому). После чего, испытуемые проходили тестирование IQ (Mensa), задание на внимание, решали дилемму заключенного, играли в “Кто Я?”, а также выполняли задание по деактивации бомбы за ограниченное время, во время которого им необходимо было успешно решить несколько логических задач. Во время данных заданий у испытуемых регистрировалась ЭЭГ 22-канальным энцефалографом NVX. Затем, данные обрабатывались исследовательской программой для расчета корреляции двух сигналов ЭЭГ (Стецуков и соавт., 2023), которая определяла общий индекс межмозговой синхронизации во время каждого тестового задания. Между индексами синхронизации во время прохождения тестов и их результатами рассчитывался линейный коэффициент корреляции Пирсона.

Были получены следующие показатели корреляции межмозговой синхронизации и результатов тестирования: положительная зависимость среднего значения по IOS-scale у пары испытуемых и межмозговой синхронизации при прохождении IQ-тестирования – 0.5991 ( $p=0.0672$ ) и положительную зависимость среднего значения по IOS-scale у пары испытуемых и общего индекса межмозговой синхронизации на протяжении всего исследования – 0.5728 ( $p=0.0835$ ). Также, дополнительно было выявлено, что положительные результаты прохождения дилеммы заключенного напрямую коррелируют со средним показателем IOS-scale у пары испытуемых – 0.8438 ( $p=0.0021$ ).

Результаты исследования подтверждают гипотезу о том, что при наибольшем уровне включенности другого в шкалу собственной Я-концепции (IOS-Scale) соответственно возрастают показатели межмозговой синхронизации и успешность выполнения групповых заданий.

*Финансовая поддержка: программа стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».*

## АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СВЯЗНОСТИ МОЗГОВЫХ РЕГИОНОВ ПОСЛЕ ЯЗЫКОВОГО ОБУЧЕНИЯ

Меметова К. С.<sup>1,2,\*</sup>, Князева В. М.<sup>1</sup>, Станкевич Л. Н.<sup>1</sup>, Маланчук И. Г.<sup>2</sup>, Александров А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Москва

\*e-mail: k.memetova@spbu.ru

Метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) использовался для изучения изменений функционального взаимодействия в областях коры больших полушарий в ходе языкового обучения. Предполагалось, что кратковременное обучение, в ходе которого определенным псевдословам присваивались значения слов гипотетического языка, отразится на функциональных взаимодействиях мозговых структур, прежде всего вовлеченных в семантическую обработку, а также участвующих в процессах непроизвольного внимания. Для анализа мозговые области интереса были разделены на 2 группы. Первая группа объединила зоны, участвующие в семантической обработке, вторая группа – регионы, связанные с механизмами непроизвольного внимания и участвующие в генерации негативности рассогласования (НР).

Волонтерам аудиально в пассивной одд-болл парадигме предъявлялись три стимула-псевдослова. Затем проходило недельное обучение: необходимо было прослушивать аудиозапись, с помощью которой псевдословам присваивались значения разночастотных слов гипотетического языка. На заключительном этапе изучалась реакция на те же стимулы с помощью фМРТ.

Полученные результаты описывают синхронные изменения функциональных связей после обучения незнакомым словам в заданных областях мозга. При анализе регионов интереса семантической сети обнаруживается одновременное увеличение мозгового кровотока в задней верхней и средней височной извилине, а также в передней верхней височной извилине и в области островка после семантизации псевдослова с присвоением ему высокочастотного значения. Изменения функциональной связности в областях интереса, связанных с генерацией НР и непроизвольным вниманием, выражены слабее и показаны одновременным снижением гемодинамического ответа справа в передней части верхней височной извилины и в треугольной части нижней лобной извилины слева, а также в оперкулярной части нижней лобной извилины и в средней лобной извилине. Ранее в исследовании авторов (Memetova et al., 2022) было показано значимое усиление BOLD-сигнала в ответ на стимулы-псевдослова в специфических речевых областях мозга после обучения, а также отмечалась роль процессов непроизвольного внимания при обработке девиантных стимулов.

Данные исследования показывают, что даже относительно непродолжительное обучение, в ходе которого определенным псевдословам присваивались значения слов гипотетического языка может приводить к существенным изменениям в работе мозга.

*Финансовая поддержка: тематический план НИЦ «Курчатовский институт» (приказ № 87 от 20.01.23).*

## ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОЙ АНАЛИЗ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ ТВОРЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УСЛОВИЯХ СОРЕВНОВАНИЯ В СРАВНЕНИИ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ ВЫПОЛНЕНИЕМ ЗАДАНИЯ

Нагорнова Ж. В.\*, Васенькина В. А., Грохотова А. В., Шемякина Н. В.\*\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: nagornova\_zh@mail.ru \*\* e-mail: shemyakina\_n@mail.ru

В условиях социальных взаимодействий протекает большая часть когнитивной деятельности человека. Влияние социального контекста на нейрофизиологические показатели активности мозга при совместной творческой деятельности стало предметом исследований благодаря развитию технологий гиперсканинга (Shemyakina, Nagornova, 2021). Можно выделить два основных условия совместного решения задач: соревнование или сотрудничество. Целью исследования была оценка динамики связанной с событием синхронизации/десинхронизации (ССС/ССД) и когерентности при творческой деятельности в условиях соревнования по сравнению с индивидуальным выполнением. Во время регистрации ЭЭГ испытуемые (26м, 18ж) выполняли творческое задание – придумать необычное использование повседневного предмета (кирпич, скрепка и др.) – индивидуально и в условиях соревнования в парах (м-м, ж-ж). Для расчета СССР/ССД использовались безартефактные пробы, в которых испытуемые нашли ответ. Показатели СССР/ССД и когерентности рассчитывались в интервале от 300мс до предъявления стимула и 1600мс после в диапазоне частот 2-30 Гц с шагом 1 Гц при помощи вейвлет-преобразования (материнский вейвлет Морле, 5 циклов). Показатели когерентности усреднялись в 6 частотных диапазонах с шагом 200 мс от начала предъявления стимула до 1600мс. Статистический анализ проводили при помощи RM-ANOVA для сравнения условий соревнования и индивидуального выполнения. При выполнении творческого задания в условиях соревнования мощность ЭЭГ в тета диапазоне (3-5Гц) в интервале 620-1260мс после предъявления стимула была выше ( $F_{1,40}=5.0$ ,  $p<0.05$ )

по сравнению с индивидуальным выполнением. В тета диапазоне (4-8 Гц) наблюдается также увеличение синхронизации при творческой деятельности в условиях соревнования по сравнению с индивидуальным выполнением с акцентом в лобных областях левого полушария и височно-теменных областях правого полушария на интервале 1200-1600мс после предъявления стимула. В альфа1 диапазоне ЭЭГ увеличение синхронизации наблюдается на интервале 1400-1600мс в теменных и затылочных областях. В бета2 диапазоне увеличение синхронизации наблюдается на большей части анализируемого временного интервала (200-1000мс и 1200-1400мс) в лобных и центральных областях коры. Таким образом, условия соревнования приводят к увеличению синхронизации активности сетей, вовлеченных в социальное мышление: правой височно-теменной области (Krall et al., 2015) и системы зеркальных нейронов (Schmidt et al., 2021).

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-28-02012.*

## СИСТЕМНОЕ МЫШЛЕНИЕ

Наймушина А. Г.<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

<sup>2</sup>Тюменский индустриальный университет, г. Тюмень

\*e-mail: all6239@yandex.ru

Системное мышление определяется использованием основных положений и приёмов системного подхода. В традициях российской психолингвистики принято обращаться к теории А. Р. Лурии о системной и динамической локализации высших психических функций и работе Л. С. Выготского «Мышление и речь». Метаанализ литературы определил два направления исследований, которые:

- 1) подтверждают теорию межполушарной асимметрии психических функций;
- 2) опровергают смещение когнитивных процессов в одно из полушарий.

**Методы исследования:** психодиагностическое тестирование (тест Р. Кеттела, Systems Thinking Scale), наблюдение, психологи-педагогический эксперимент.

**Результаты исследования.** По данным психодиагностического тестирования, проведённого среди обучающихся гуманитарных и инженерно-технических направлений подготовки, не было получено достоверных отличий латерализации способностей. За редким исключением, тесты указывали на нейтральное распределение показателей вербализация, символизации, абстрагирования и уровня рефлексии. По шкале оценки интеллекта у обучающихся направления подготовки «Биотехнические системы и технологии» фактор «В» теста Р. Кеттела был достоверно выше в сравнении с остальными группами. Критерием оценки системного мышления стало участие в научно-исследовательской работе обучающихся и динамическое наблюдение траектории личностного развития. Системным мышлением обладали не более 30% обучающихся направления подготовки «Бизнес-информатика» и «Биотехнические системы и технологии». Для остальных направлений подготовки (одномоментное психодиагностическое тестирование в течение 5 лет), такие индивидуумы были скорее исключением из однородной группы.

**Заключение.** Очевидно, традиционное психодиагностическое тестирование не даёт объективной оценки системного мышления обучающихся. Кроме того, остаётся открытым вопрос о том, какие образования головного мозга отвечают за формирование системного мышления.

## МЭГ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ У ЛЮДЕЙ С СИНДРОМОМ ВИЗУАЛЬНОГО СНЕГА

Наумова С. М.<sup>1,2,\*</sup>, Обухова Т. С.<sup>2</sup>, Манюхина В. О.<sup>2</sup>, Прокофьев А. О.<sup>2</sup>, Строганова Т. А.<sup>2</sup>, Артеменко А. Р.<sup>3</sup>, Орехова Е. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Центр нейрокогнитивных исследований (МЭГцентр), Московский государственный психолого-педагогический университет, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, г. Москва

\*e-mail: roslyakovasofiya@gmail.com

**Введение.** Синдром визуального снега (СВС) – неврологическое расстройство, характеризующееся наличием в поле зрения подвижных точек, напоминающих «снег» на плохо настроенном аналоговом телевизоре. СВС часто сопровождается другими зрительными феноменами (палинопсия, фотопсия, повышенный уровень зрительного дискомфорта и др.), а также неврологическими и психическими нарушениями. СВС и сопутствующие симптомы могут быть чрезвычайно изнурительными и приводить к выраженной дезадаптации (Fraser, 2022). Предполагают, что СВС связан с повышенной возбудимостью зрительной коры (Ghannam, 2017). Однако до конца не ясно, характерна ли повышенная кортикальная возбудимость для всех пациентов с СВС и определяет ли она испытываемый пациентами зрительный дискомфорт и иные зрительные нарушения. В данной работе для оценки возбудимости зрительной коры при СВС мы исследовали динамику изменений амплитуды устойчивых вызванных магнитных полей (УВМП)

при увеличении контраста стимула (контрастное усиление, КУ). Мы предположили, что повышенная возбудимость зрительной коры при СВС выразится в отсутствии/снижении насыщения ответа при высоком контрасте (Won, 2017) и будет коррелировать с уровнем зрительного дискомфорта, испытываемом пациентами.

**Методы.** Выборку составили 23 человека с СВС (14 мужчин, 9 женщин, средний возраст  $27 \pm 5.52$  лет) и 28 неврологически здоровых контрольных испытуемых (16 мужчин, 12 женщин, средний возраст  $27.46 \pm 4.49$  лет). С помощью магнитоэнцефалографии (МЭГ) мы регистрировали УВМП при предъявлении реверсирующих (6.6 Гц) решеток пяти контрастов (5, 10, 20, 40 и 80 %). Зависимость величины ответа от уровня контраста описывалась стандартной моделью функции КУ. Целевым параметром был параметр «s», отражающий степень насыщения функции КУ (Won, 2017). Зрительный дискомфорт оценивали по опроснику Conlon (1999).

**Результаты.** Параметр насыщения «s» оказался сниженным у пациентов с СВС по сравнению с контрольными испытуемыми ( $t=2.1$ ,  $p=0.046$ , Cohen's  $d=0.6$ ), что свидетельствует о повышенной возбудимости зрительной коры при СВС. Также, пациенты с СВС испытывали значительно больше зрительного дискомфорта, чем здоровые испытуемые ( $Z=5.0$ ,  $p<0.001$ ). Однако, зависимости между уровнем зрительного дискомфорта и параметром насыщения функции КУ у пациентов с СВС не наблюдалось ( $r=0.1$ ,  $p=0.3$ ).

**Заключение.** Хотя возбудимость зрительной коры у пациентов с СВС повышена на групповом уровне, она, вероятно, не является основной причиной зрительного дискомфорта при этом неврологическом нарушении.

### АМПЛИТУДА КОМПОНЕНТА N400 ПРИ ИНТЕГРАЦИИ ИЗОБРАЖЕНИЯ В КОНТЕКСТ ПРЕДЛОЖЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ

Норкина М. В.<sup>1</sup>, Ребрейкина А. Б.<sup>1,2,\*</sup>, Берлин Хенис А. А.<sup>1</sup>, Семенова Е. Ю.<sup>1</sup>, Стрельцова А. В.<sup>1</sup>, Логвиненко Т. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический университет «Сириус», пгт. Сириус

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской Академии Наук, г. Москва

\*e-mail: anna.rebreikina@gmail.com

Для успешного понимания прочитанного читателю необходимо учитывать полный контекст, который может включать в себя не только вербальную информацию, но и визуальную. Federmeier & Kutas (2001) показали, что у взрослых при выполнении задания на определение того, подходит ли завершающее предложение слово или изображение ему по смыслу, амплитуда компонента N400 на конгруэнтные стимулы не различалась в условиях ограничивающего и не ограничивающего контекста. Таким образом, было показано, что тип контекста не дает преимуществ при выполнении заданий на семантическую интеграцию предсказуемых элементов в предложение. В свою очередь, исследования подростков, напротив, показывают, что тип контекста влияет на извлечение значения нового слова из контекста при чтении (Borovsky et al., 2012; Abel et al., 2018; Vergilova et al., 2022). Мы полагаем, что в подростковом возрасте, возрасте интенсивного обучения и формирования новых семантических представлений, тип контекста может влиять на процессы интеграции конгруэнтной информации. Целью настоящего исследования является изучение влияния типа контекста на амплитуду компонента N400 при восприятии изображения и его интеграции в контекст предложения у подростков.

Участниками исследования были 65 учащихся общеобразовательных программ в возрасте от 12 до 17 лет ( $15,6 \pm 1,5$ ). Во время регистрации ЭЭГ (128 каналов) участники читали предложения двух типов (с ограничивающим и не ограничивающим контекстом), после чего отвечали на вопрос, подходят ли предъявляемые после предложения изображения ему по смыслу (240 предложений). Усреднение вызванных потенциалов было выполнено в интервале от  $-200$  до  $1500$  мс, средняя амплитуда компонента N400 была проанализирована в интервале  $250-450$  мс в лобно-центральных отведениях.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями показал значимые различия при восприятии изображения в разных типах контекста: амплитуда компонента N400 в ответ на подходящие изображения в не ограничивающем контексте была более негативной в сравнении с ограничивающим контекстом,  $F(1,64)=6.073$ ;  $p=0.0164$ .

Эти данные могут свидетельствовать о том, что в подростковом возрасте тип контекста влияет на зрительно-вербальную интеграцию информации, ограничивающий контекст облегчает предсказание возможной информации, что отражается в уменьшении N400. В ограничивающем контексте интеграция зрительной и вербальной информации дается подросткам легче, чем в не ограничивающем.

Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект COG-RND-2138).

## **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ ОБРАБОТКИ ВЕРБАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ У ЛИЦ С ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ ЧЕРТАМИ ЛИЧНОСТИ**

Нужина Н. С.<sup>1,\*</sup>, Продиус П. А.<sup>1,2</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,  
г. Нижний Новгород

\*e-mail: persistent\_nataly@mail.ru

Шизотипическая организация личности сопровождается изменениями в обработке вербальной информации (Kiang et al., 2010, Del Goleto et al., 2016). Однако представляет интерес расширение знаний о функционировании нейрофизиологических механизмов, контролирующих эту обработку, у лиц с шизотипическими чертами.

Цель исследования: выявить особенности связанных с событием потенциалов мозга, полученных во время обработки вербального стимула в эксплицитном и имплицитном условии, у лиц с шизотипическими чертами личности.

Участники исследования (n=80) были разделены на группы с низкими и высокими баллами опросника для выявления шизотипических черт личности SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire) в соответствии с медианой общего балла. Для получения электрофизиологических данных был использован метод регистрации вызванных потенциалов мозга. Во время регистрации электроэнцефалограммы участникам предъявляли на экране согласованные словосочетания, при этом одни слова нужно было просто читать (имплицитное задание), а в отношении других проводить категоризацию (эксплицитное задание). В первой и второй сериях предъявлений целевым для категоризации стимулом было только одно слово из пары, в третьей серии оба слова были нецелевыми стимулами, а в четвёртой серии оба слова были целевыми. Проводили сравнительный анализ усреднённых по группе амплитуд компонентов, полученных в целевом и нецелевом условии. Статистическую обработку осуществляли с применением двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями, а также с помощью кластерного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В случае категоризации отдельных слов в словосочетании участники с высоким SPQ-баллом продемонстрировали снижение амплитуды компонента N400 во время обработки нецелевого второго слова, а также отсутствие различий в амплитуде компонента N400 между чтением и категоризацией, в отличие от группы с низким баллом. В обеих группах было зарегистрировано формирование поздней негативной волны во время обработки целевых для категоризации стимулов.

Наличие высокого балла, набранного по опроснику для выявления шизотипических черт личности, сопровождается изменением в регуляции обработки вербальной информации нисходящими контролирующими механизмами на этапе лексико-семантической обработки при переходе от эксплицитного задания к имплицитному в отношении отдельных слов в согласованном словосочетании.

*Финансовая поддержка: государственное задание МЗ РФ № 121030100282-6.*

## **ПОСТСТИМУЛЬНОЕ ТОРМОЖЕНИЕ: ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ И СВЯЗЬ С ИНДИВИДУАЛЬНЫМИ РАЗЛИЧИЯМИ В СЕНСОРНОМ ВОСПРИЯТИИ**

Орехова Е. В.\*<sup>1</sup>, Манюхина В. О.<sup>2</sup>, Прокофьев А. О.<sup>3</sup>, Обухова Т. С.<sup>4</sup>, Строганова Т. А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный психолого-педагогический университет, Центр нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центр), г. Москва

\*e-mail: orekhova.elena.v@gmail.com

Считается, что прекращение интенсивной сенсорной стимуляции связано с временным усилением торможения, которое контролирует возбужденное состояние сенсорной коры. Однако электрофизиологические корреляты постстимульного торможения плохо изучены.

Для изучения постстимульного торможения мы регистрировали магнитоэнцефалограмму (МЭГ) в состоянии покоя с открытыми глазами и во время интервалов покоя после интенсивной зрительной стимуляции (высококонтрастные решетки, движущиеся с медленной, средней или высокой скоростью) у 25 здоровых женщин в возрасте 18-40 лет. Мы проанализировали связанные со стимулом и интенсивностью изменения следующих предполагаемых индексов торможения: мощности периодических осцилляций в альфа и бета диапазонах, пиковой альфа-частоты (ПАЧ) и крутизны наклона аperiодической составляющей (1/f) спектра МЭГ. Чтобы подтвердить воспроизводимость, участниц исследовали дважды, во время фолликулярной и лютеиновой фаз менструального цикла. Мы также изучили, как эти показатели МЭГ соотносятся с сенсорной чувствительностью и избеганием, оцененными с помощью опросника.

Независимо от фазы цикла, постстимульный период, по сравнению с покоем, характеризовался широко распределенным по коре увеличением мощности бета ритма, а также увеличением ПАЧ и более крутым наклоном аperiодической составляющей спектра в зрительных областях коры. Увеличение интенсивности предшествующей зрительной стимуляции вело к локальному (зрительные области коры) увеличению мощности альфа и бета ритмов,

ПАЧ и крутизны наклона аperiodической составляющей спектра. В то время как изменения мощности альфа-бета ритмов и крутизны наклона коррелировали между собой, изменения ПАЧ не были связаны ни с одним из этих параметров. Более интенсивное увеличение мощности альфа ритма в зрительной коре при увеличении интенсивности предшествующей стимуляции коррелировало с более высокой субъективной сенсорной чувствительностью/избеганием.

Наши результаты показывают, что постстимульное усиление торможения отражается в согласованном изменении нескольких параметров МЭГ, пропорциональном интенсивности предшествующей зрительной стимуляции. В то время как постстимульные изменения мощности альфа-бета осцилляций и спектрального наклона могут иметь некоторые общие механизмы, изменения ПАЧ отражают независимый от них аспект тормозной регуляции. Связь между постстимульными изменениями альфа мощности и субъективным восприятием требует дальнейшего изучения.

### СОПОСТАВЛЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЭЭГ ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ И ПАЦИЕНТОВ В СОСТОЯНИИ УГНЕТЁННОГО СОЗНАНИЯ

Панасевич Е. А.\*, Трифонов М. И.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: panek1@yandex.ru

Целью данной работы было построение в координатах пространственного и временного интегральных параметров и сравнительное изучение образов ЭЭГ у испытуемых в норме и при патологии ЦНС.

Регистрация ЭЭГ проводилась от 20 монополярных отведений на 24-канальном электроэнцефалографе с полосой пропускания – 0.5-30 Гц, с частотой дискретизации 185 Гц (у здоровых испытуемых – в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами). В исследовании участвовали 18 пациентов (мужчин) в состоянии угнетённого сознания (посттравматическая кома 1-й и 2-й степени) и 39 здоровых испытуемых (25 женщин и 14 мужчин). Анализ ЭЭГ проводился на основе мультивариативной структурной функции первого порядка, позволяющей описать ЭЭГ с помощью двух интегральных параметров – пространственного  $pS$  и временного  $pT$  (Трифонов и соавт., 2018). Значения  $pS$  и  $pT$  оценивали для всех последовательных 4-х секундных эпох анализа записи ЭЭГ для каждого испытуемого. Совокупность параметров  $pS$  и  $pT$  по всем эпохам представляет собой интегральный образ ЭЭГ испытуемого в пространстве двух переменных, одна из которых характеризует пространственную (корреляционную) структуру связей между отведениями, а другая – обобщённую временную организацию ЭЭГ-сигнала.

Сравнение интегральных образов ЭЭГ у пациентов в состоянии комы с образами ЭЭГ у здоровых испытуемых выявило достоверное отсутствие перекрытия соответствующих облаков точек ( $pS$ ,  $pT$ ), что, по-видимому, свидетельствует о существенной патологической перестройке пространственно-временной организации ЭЭГ у пациентов. При этом пациенты характеризовались более низкими значениями параметра  $pT$  и более высокими –  $pS$ . Соотношение параметров  $pT/pS$  отличалось в среднем более чем в два раза – у здоровых испытуемых – 0,86 (0,84 у женщин и 0,89 у мужчин), а у пациентов в коме – 0,41. Мы предполагаем, что высокие по сравнению с нормой значения пространственного параметра  $pS$  у пациентов могут быть связаны с избирательным усилением определённых межкортикальных взаимодействий на фоне ослабления влияния мезодиэнцефальной системы, тогда как существенно более низкие значения временного параметра  $pT$  отражают значительную потерю функциональной подвижности нервных процессов.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### ДИАГНОСТИКА РИСКА НАЛИЧИЯ СИНДРОМА FX ПО ДАННЫМ ЭЭГ

Салимова К. Р.<sup>1,\*</sup>, Горбачевская Н. Л.<sup>1,2</sup>, Митрофанов А. А.<sup>2</sup>, Сорокин А. Б.<sup>1</sup>, Тюшкевич С. А.<sup>1</sup>, Данилина К. К.<sup>1</sup>,  
Переверзева Д. С.<sup>1</sup>, Мамохина У. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный психолого-педагогический университет, г. Москва

<sup>2</sup>Научный центр психического здоровья, г. Москва

\*e-mail: ksalimova@yandex.ru

**Введение.** Расстройства аутистического спектра – большая и гетерогенная группа нарушений психического развития. Причиной их возникновения могут быть как средовые, так и генетические факторы. Наиболее распространёнными генетическими нарушениями, которые становятся причиной аутистических черт, являются синдромальные формы нарушения развития, среди которых синдром умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (синдром FX). Причина синдрома FX – нарушение работы гена FMR1, который кодирует выработку белка FMRP. Распространённость синдрома очень высока, однако в России его диагностика затруднена. Молекулярно-генетическое исследование – единственный метод, позволяющий однозначно диагностировать данный синдром. Для облегчения диагностики был разработан и запатентован способ выявления риска синдрома FX с помощью ЭЭГ.

**Методы исследования.** В разработке участвовало 80 человек в возрасте 3-19 лет с синдромом FX, подтверж-

денным с помощью молекулярно-генетического исследования. Всем испытуемым проводили запись ЭЭГ в состоянии покоя (с закрытыми глазами) от 16 электродов, расположенных по международной системе 10-20%. ЭЭГ испытуемых сравнивали с нормативной базой данных (700 человек), разделенной в подгруппы по 1 году. Выраженные различия между спектральными характеристиками этих двух выборок использовались для дальнейшего дискриминантного анализа для получения дискриминантной функции их различия с высокой чувствительностью и специфичностью.

**Результаты.** Результаты дискриминантного анализа ЭЭГ при разделении в две группы, «норма» и «FXS», позволили получить уравнение регрессии линейной дискриминантной функции с пятью предикторами и описать параметры ЭЭГ, которые вносят наибольший вклад в различие групп: нормализованная относительная мощность в альфа-стандартной полосе; натуральный логарифм спектральной мощности в альфа-стандартной полосе; нормализованная когерентность в альфа-стандартной полосе; нормализованная когерентность в тета-стандартной полосе и натуральный логарифм отношения спектральной мощности в альфа-стандартной полосе к спектральной мощности в стандартной бета-2 полосе. Применение разработанного метода анализа позволило отнести ЭЭГ всех испытуемых к группе «FXS».

**Заключение.** Разработанное изобретение существенно облегчит предварительную диагностику, а также позволит выявлять синдром FX у широкого круга лиц с расстройствами аутистического спектра и интеллектуальными нарушениями.

### РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНОГО БЕСПРОВОДНОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ЭЭГ У КРЫС В ЛИТИЙ-ПИЛОКАРПИНОВОЙ МОДЕЛИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Синяк Д. С.<sup>1,\*</sup>, Буков Г. А.<sup>2</sup>, Сизов В. В.<sup>3</sup>, Амахин Д. В.<sup>1</sup>, Зубарева О. Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: Denisinyak@gmail.com

**Введение.** Эпилепсия – тяжелое неврологическое заболевание, характеризующееся развитием спонтанных рецидивирующих судорог. По данным ВОЗ от эпилепсии страдают более 50 миллионов человек во всем мире. За последние годы накопилось много фактов, указывающих на важную роль нейровоспаления в эпилептогенезе. В данной работе предложено новое устройство для малоинвазивной беспроводной регистрации ЭЭГ у крыс, минимизирующее риски нейровоспаления.

**Методы исследования.** Работа выполнена на самцах крыс Вистар. Пилокарпин (ПК) вводили крысам в возрасте 8 недель внутрибрюшинно в дозе 20–40 мг/кг, i.p. до достижения судорог интенсивностью 4 балла по шкале Racine (1972). За сутки до ПК крысам вводили хлорид лития (127 мг/кг, i.p.), за 1 час до ПК делали инъекции скополамин-метил-бромид (1 мг/кг, i.p.). Через 75 минут после развития 4-х бальных судорог, их останавливали введением диазепама в дозе 10 мг/кг, i.p. Разработано и апробировано новое устройство для получения записей ЭЭГ от свободно двигающихся крыс. Электроды для регистрации ЭЭГ в количестве 4 штук расположены на поверхности черепа и фиксируются на платформе, закрепленной на черепе с помощью винтов. Операция по установке электродов малотравматична, регистрацию ЭЭГ можно производить через 2-3 дня после неё. Надёжное крепление платформы к черепу делает возможным проведение многодневных исследований.

**Результаты.** Запись ЭЭГ экспериментальных и контрольных крыс проводилась через 4 месяца после введений пилокарпина в фоновых условиях и с использованием функциональных тестов – ритмической фото и фоностимуляции и депривации сна. Показано, что экспериментальные крысы в интериктальный период отличаются повышенной частотой появления на ЭЭГ спайков. Функциональные пробы увеличивают частоту этих проявлений эпилептиформной активности.

**Заключение.** Разработанное малоинвазивное устройство может быть успешно применено для регистрации ЭЭГ у крыс в литий-пилокарпиновой модели.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00480.*

### РАЗЛИЧИЯ В БЕЛКАХ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИХ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА, У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ БАР

Смирнова Л. П.\*, Серегин А. А., Дмитриева Е. М., Симуткин Г. Г., Иванова С. А.

НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

\*e-mail: lpsmirnova@yandex.ru

В современном мире становятся популярны исследования, связанные с поиском белков сыворотки крови, специфичных для конкретных психических расстройств с помощью методов протеомного анализа. На данном этапе



в стране наблюдается постоянный рост различного вида аффективных расстройств, одним из самых тяжелых среди них считается биполярное аффективное расстройство (БАР), диагностика которого является трудной задачей. С целью поиска возможных различий в белковом спектре был проведен сравнительный протеомный анализ сыворотки крови здоровых лиц и больных БАР.

Для анализа были отобраны 5 больных БАР и 5 психически и соматически здоровых лиц сопоставимых по полу и возрасту. Возраст больных БАР составил 32 [21;52] года, продолжительность болезни 8 [5;11] лет. Возраст здоровых лиц равнялся 28 [21;55] годам. У обследуемых лиц брали кровь из локтевой вены утром натощак. С целью удаления из исследуемой сыворотки 14 мажорных белков образцы были подвергнуты аффинной хроматографии. В дальнейшем белки разделяли с помощью электрофореза по методу Laemmli, с последующим трипсинолизом белковой смеси в геле. От каждого человека было получено по 15 образцов из разных белковых областей. Масс-спектрометрия была проведена Центром коллективного пользования «Передовая масс-спектрометрия» Сколковского института науки и технологий».

В результате проведенного сравнительного протеомного анализа в исследуемых группах было идентифицировано около 1000 белков. Белковые спектры больных БАР и здоровых лиц имел ряд белков, которые были выявлены только у больных БАР, а также 168 белков, которые имели только здоровые лица. В этой работе проведен анализ именно этих белков. Все исследуемые белки имели высокое score и были идентифицированы по нескольким пептидам. При анализе функций этих белков было обнаружено, что большинство белков отвечает за иммунный ответ и поддержания гомеостаза иммунной системы. Также достаточно большое количество белков обладало антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, потом следовали белки регулирующие процессы транскрипции, трансляции и белкового синтеза. Несколько белков отвечали за активацию нейрогенеза при репарации повреждений.

Таким образом, в результате работы выявлено, что здоровые лица имеют 168 белков, отсутствующих в сыворотке крови при БАР. И это белки, поддерживающие гомеостаз организма: активирующие иммунный ответ, прооксидантные и антиоксидантные свойства, регулирующие белковый синтез и процессы нейрогенеза.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-75-00023.*

## ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭМПАТИИ НА МЕЖМОЗГОВУЮ СИНХРОНИЗАЦИЮ

Стецуков Г. Д. \*, Мартынова А. В., Пятин В. Ф.

*Научно-исследовательский институт нейронаук ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара*

\*e-mail: grigoriy.stetsukov@yandex.ru

Современные исследования в парадигме гиперсканирования—одновременного исследования работы мозга двух тестируемых, акцентируют свое внимание на многих факторах, приводящих к повышению межмозговой синхронизации. В данном исследовании изучалась роль показателей эмпатии, измеренных с помощью индекса межличностной реактивности (IRI) на уровень межмозговой синхронизации, а также успешность прохождения групповых заданий.

Испытуемые—группа студентов 1-4 курсов (n=20), разделенные по парам, проходили тестирование IRI перед тем как приступить к групповым заданиям, после чего—тестирование IQ по методике Mensa, решение дилеммы заключенного, игру “Кто Я?”, а также смоделированную стрессовую ситуацию по деактивации бомбы за ограниченное время путем решения логических задач. В процессе решения данных задач проводилась регистрация ЭЭГ 22-канальным энцефалографом, далее данные обрабатывались исследовательской программой для расчета корреляции двух сигналов ЭЭГ (Стецуков и соавт., 2023). Между полученными результатами синхронизации и результатами тестирований рассчитывался линейный коэффициент корреляции Пирсона.

Получены следующие результаты зависимости межмозговой синхронизации и успешности прохождения некоторых групповых заданий от индекса межличностной реактивности: прямые корреляции суммы “сопереживания” двух испытуемых (2-й показатель IRI) с индексом синхронизации при решении теста IQ, среднего показателя индекса IRI с индексом синхронизации при решении теста IQ, суммы “эмпатического дистресса” с индексом синхронизации во время задания на разминирование бомбы и успешностью его прохождения, суммы “сопереживания” и суммы “эмпатического дистресса” двух испытуемых с общим индексом межмозговой синхронизации во время всего тестирования—0.8791 (p=0.0008), 0.622 (p=0.0548), 0.7093 (p=0.0216), 0.5944 (p=0.07) и 0.6746 (p=0.0324) соответственно, а также обратные корреляции разности значений “эмпатического дистресса” (4-й показатель IRI) двух испытуемых с индексом синхронизации при игре “Кто Я?” и успешностью ее прохождения, разности значений “эмпатической заботы” (3-й показатель IRI) и “эмпатического дистресса” двух испытуемых—-0.641 (p=0.0458) и -0.737 (p=0.0150) соответственно.

Данные результаты показывают связь показателей эмпатии и межмозговой синхронизации и открывают новые перспективы для исследования этой области.

*Финансовая поддержка: программа стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».*

## НАРУШЕНИЯ РАННИХ ЭТАПОВ СЕНСОРНО-ПЕРЦЕПТИВНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ

Стрелец В. Б.\*, Родионов Г. И., Архипов А. Ю.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: vbstrelets@gmail.com

В наших исследованиях на зрительном анализаторе было обнаружено, в компонентах P200 и P300 у больных шизофренией на значимые стимулы возникает не повышение активации по сравнению с нейтральными, как у здоровых, а парадоксальный эффект. На значимый стимул в передних областях наблюдаются неконгруэнтные изменения обоих параметров компонентов P200 и P300 в виде увеличения и амплитуды, и латентности.

В данной работе исследовались слуховые ВП (СВП) на эмоционально значимые слова, ассоциируемые с бредом и галлюцинациями и на нейтральные. Предъявлялось по 40 слов каждого типа со случайными интервалами от 1,5 до 3 секунд у двух групп испытуемых: больных шизофренией (28) и здоровых (28). ЭЭГ записывалась на 32-канальном усилителе Neuroscan, данные обрабатывались программой EEG Lab и Statistica 11. Считали амплитуду и пиковую латентность компонентов N100 во временных окнах от 80 до 120мс и N170 от 150 до 190мс.

При внутригрупповом сравнении у здоровых латентность компонента N170 на значимые стимулы была короче, а амплитуда больше – в норме имеет место высокая активация коры на значимые стимулы. У больных в левой центральной, центральной по средней линии, и правой фронтально-центральной областях латентность компонента N170 на значимые стимулы была больше. В лобных, лобно-височных и лобных по средней линии наблюдалось одновременное увеличение обоих параметров на значимые стимулы.

В левых центральных, центральных по средней линии и лобно-центральных областях у больных, наблюдалось уменьшение и амплитуды, и латентности компонента N170 на значимые стимулы.

Таким образом, в лобных областях коры у больных шизофренией наблюдается парадоксальный эффект (ПЭ) с одновременным увеличением и латентности, и амплитуды N170, а в центральных областях – ПЭ с их уменьшением.

Повышение амплитуды и латентности компонентов ВП связано с увеличением количества нейронов и синапсов, а снижение этих показателей – с их уменьшением в коре после прунинга. У больных в лобных областях остаётся избыточное количество зачастую мало функциональных нейронов и синапсов, что препятствует правильному проведению информации, а в центральных и височных областях их остаётся, слишком мало и недостаточно для нормального функционирования коры. ПЭ в виде однонаправленного изменения обоих показателей ВП на слуховом анализаторе наблюдался, также как на зрительном, на втором этапе восприятия, что указывает на генерализованный характер нарушений этого процесса при шизофрении.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00706.*

## НЕЙРОРЕЦЕПТОРНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ ПРИ ЕГО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ

Сухорукова Н. А.\*, Васильева Е. В., Кондрахин Е. А., Салимов Р. М., Ковалев Г. И.

*ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова», г. Москва*

\*e-mail: natalipharm@mail.ru

**Введение.** Синдром дефицита внимания (СДВ) является распространенным нейробиологическим расстройством поведения, механизмы формирования которого требуют дальнейшего изучения. Применение лекарственных средств указывает на вовлечение компонентов катехоламиновых нейромедиаторных систем ЦНС, преимущественно дофаминовой (Faraone, 2018). Целью работы было изучение нейрорецепторного спектра в структурах головного мозга грызунов в условиях экспериментального моделирования СДВ.

**Методы исследования.** Эксперименты проводили на самцах аутбредных мышей CD-1 категории SPF (n=228, масса 22-25 г.). Параметры внимания оценивали с помощью теста «закрытый обогащенный крестообразный лабиринт» (ЗОКЛ) (Ковалев, 2020), полученные данные статистически обобщались в программе Statistica 6.0. После поведенческой сессии в ЗОКЛ у мышей извлекали структуры головного мозга и замораживали в жидком азоте для последующего радиолигандного анализа с NMDA- и mGluII-рецепторами (P) (Schaffhauser, 1998), D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-P (Breese C. R., 1997; Sun W., 2003), ГАМК<sub>B</sub>-P (Bowery, 1985; Szekely, 1987). Результаты экспериментов *ex vivo* оценивали с помощью величины Bmax, отражающей количество мест связывания лигандов (фмоль/мг белка), рассчитанной с помощью Graph Pad Prism 7.

**Результаты.** В общей популяции выделены фенотипы мышей, отличавшихся по устойчивости внимания к объектам внутри лабиринта (ED-High и ED-Low). Различия в поведении животных указанных фенотипов не затрагивали параметры тревожности, двигательной активности и когнитивных функций. Нейрорецепторный профиль префронтальной коры (ПФК) головного мозга фенотипа ED-Low характеризовался увеличенной плотностью D<sub>2</sub>-P (+25%) и сниженными значениями данного показателя для ГАМК<sub>B</sub>- (-34%) и mGluII-P (-18%) (F-test, p<0.05). В отношении величин Bmax для NMDA-P ПФК и гиппокампа, а также D<sub>1</sub>-P в стриатуме, значимых различий между

субпопуляциями мышей не было.

**Заключение.** Данные экспериментального исследования расширили спектр нейрорецепторных систем, участвующих в патогенезе СДВ. Полученные результаты позволяют использовать предложенную модель СДВ как тест-систему для поиска и апробации препаратов для коррекции данной патологии.

*Финансовая поддержка: работа выполнена в рамках Государственного задания FGFG-2022-006 «Фармакологическая коррекция цереброваскулярных и сопряженных когнитивных расстройств с их нейрорецепторным анализом».*

### **СНИЖЕНИЕ СКОРОСТИ «РАЗРЯДКИ» СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИ МОДУЛИРУЕМОГО НЕЙРОННОГО АККУМУЛЯТОРА ВРЕМЕНИ ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ**

Сысоева О. В.<sup>1,\*</sup>, Медведева А. Д.<sup>2</sup>, Портнова Г. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», г. Москва*

\*e-mail: olga.v.sysoeva@gmail.com

Одним из основных признаков депрессивного расстройства является выраженное и стойкое ухудшение настроения, зачастую сопровождающееся когнитивными нарушениями, в том числе субъективным ощущением замедления течения времени. Однако экспериментальные данные о восприятии времени при депрессии противоречивы. В то же время известно, что дисфункция серотонинергической трансмиссии вовлечена в этиологию депрессивного расстройства, в связи с чем представляется обоснованным изучить восприятие времени при депрессии в рамках временной модели нейронного аккумулятора, которая ранее была связана с факторами, влияющими на трансмиссию серотонина.

В исследовании принял участие тридцать один пациент с рекуррентным депрессивным расстройством в стадии ремиссии на момент проведения эксперимента, тридцать участников без психиатрических и неврологических расстройств в анамнезе составили контрольную выборку. Психическое состояние испытуемых оценивалось с помощью интервью, шкалы Бека и клинического опросника. Для оценки восприятия времени участники выполнили задание на сравнение длительности презентации визуальных стимулов (длительность варьировалась от 3,2 до 6,4 с) и тест «субъективная минута». Для получения информации о функционировании серотонинергической системы использовался показатель зависимости интенсивности аудиальных вызванных потенциалов, который рассматривается в качестве нейрофизиологического маркера, обратно коррелирующего с активностью центральной передачи серотонина – для этой цели регистрировалась электроэнцефалограмма в ответ на звуковые стимулы (1000 Гц) различной интенсивности (50, 60, 70 и 80 дБ SPL).

В результате эксперимента было выявлено, что депрессивные пациенты значительно меньше, чем контрольная группа, сокращали длительность первого стимула в задаче на сравнение временных интервалов, что свидетельствует о более высоком и, в то же время, более объективном значении точки субъективного равенства длительностей. Тогда как межгрупповых различий в тесте «субъективная минута» зафиксировано не было. Также была установлена нетипично большая амплитуда аудиальных вызванных потенциалов в ответ на тоны высокой интенсивности (70 и 80 дБ SPL) в депрессивной группе, что результирует в более крутом наклоне функции интенсивности амплитуды-стимула.

В совокупности полученные данные указывают на более низкую скорость «разрядки» временного нейронного аккумулятора, модулируемого серотонинергической трансмиссией, у пациентов с депрессивным расстройством.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-18-00676.*

### **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ОПЫТА В ДИНАМИКЕ ЖИЗНИ: КЛЮЧЕВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФОРМАЦИОННЫХ И СТРУКТУРНЫХ КОМПОНЕНТОВ**

Умрюхин А. Е.\*

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова,  
г. Москва*

\*e-mail: alum1@yandex.ru

Активное предсказательное целеполагание живых объектов в динамике возрастного развития структуры индивидуальных мотивационных запросов представляет основу для интерпретации механизмов формирования и расширения траектории индивидуального опыта в его ключевых категориях информационного содержания, влияющих на направленность и характеристики физиологических реакций организма. Ведущим компонентом мотивационной структуры организма служит мотивация достижения взаимодействия с значимыми эмоционально-социальными лицами или объектами. Ключевым фактором развития и расширения структуры запросов эмоционально-социального взаимодействия, происходящего по мере морфофункционального роста и развития организма, служит результативная реализация мотивационных запросов организма, возникающих на основе его нейробиологических механизмов

развития. Расширение по мере взросления организма предметных проекций структуры ведущих мотивационных эмоционально-социальных запросов организма определяет характеристики развития как физиологических механизмов организма и их взаимодействий, так и информационные элементы индивидуального опыта, лежащие в основе обучения и развития организма в широком спектре его навыков, умений, знаний и способностей. Нейробиологические механизмы раннего развития и особенности их преобразования в последующих возрастных периодах составляют основу проявления запросов и развития их расширяющегося спектра, характеристики исполнительных элементов и информационное наполнение которого определяются результативной реализацией структуры первичных запросов эмоционально-социальных взаимодействий с ключевыми для организма лицами и объектами. Результативная реализация первичных запросов открывает возможности реализации последующих уровней мотивационной иерархии организма и его развития.

### **НАРУШЕНИЕ ТОРМОЗНОГО КОНТРОЛЯ И ФИКСАЦИИ ВНИМАНИЯ В ОТВЕТ НА НЕГАТИВНЫЕ СТИМУЛЫ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ**

Хайруллина Г. М.<sup>1,2,\*</sup>, Мартынова О. В.<sup>1,2</sup>, Панфилова Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Институт Когнитивных Нейронаук, Национальный Исследовательский Университет Высшая Школа Экономики, г. Москва

\*e-mail: guzalkhayr@gmail.com

Многочисленными исследованиями механизм обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) объясняется нарушением тормозного контроля, искажением внимания и эмоциональной дисрегуляцией (Benzina et al., 2016; See et al., 2022). Тем не менее, остается неясным, что лежит в основе дефицита, запускающего цикл ОКР. В настоящем исследовании использовалась антисаккадная парадигма с эмоциональными стимулами для изучения паттернов движения глаз, отражающих тормозной контроль и переключение внимания при ОКР. 32 пациента с ОКР и 30 здоровых людей из контрольной группы выполняли антисаккадную задачу с нейтральными, позитивными и негативными визуальными стимулами. Группы достоверно различались по количеству ошибок, а также различалась латентность правильных антисаккад в группе ОКР, когда целевыми стимулами служили негативные стимулы. Группа ОКР выполнила большее количество ошибок на негативные стимулы, а также выполняла антисаккады медленнее на негативные стимулы, чем контрольная группа. Другие паттерны, включая среднюю скорость, пиковую скорость и упреждающие саккады, не отличались между группами. Средняя скорость правильных антисаккад была выше для отрицательных и положительных стимулов, чем для нейтральных, однако упреждающих антисаккад было больше на нейтральные стимулы, чем на отрицательные и положительные в обеих группах. Полученные результаты отражают предвзятость внимания к угрожающим стимулам, которая опосредованно влияет на тормозной контроль у людей с ОКР. Предвзятость внимания зависит от предшествующего опыта человека (Salkovskis et al., 2003), который служит триггером, запускающим ОКР и последующие трудности эмоциональной регуляции. Предыдущие исследования показали более длительное угасание памяти на негативные стимулы у людей с ОКР (Cooper et al., 2021). Задержанное угасание памяти, направленное внимание и нарушение тормозного контроля в ответ на угрожающие стимулы могут являться нейрофизиологическими механизмами, лежащими в основе фиксации и ригидности когнитивных схем-убеждений при ОКР.

### **ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА СОВРЕМЕННЫХ ПОДРОСТКОВ В КОНТЕКСТЕ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ**

Цатурян Л. Д., Васильева В. А.\*, Абдулаева Р. Х., Карабекян Е. О., Табунщикова М. О., Уварова А. И.

Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь

\*e-mail: violetta.vasileva.1987@mail.ru

В последние десятилетия наметилась тенденция изменения показателей физического развития детского населения. Ожирение детства сохраняется и в зрелом возрасте, являясь мощным предиктором развития сердечно-сосудистой патологии.

Целью исследования явилось изучение морфофункционального статуса у подростков для оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Нами обследовано 258 подростков (I группа – 134 девочки (12-15 лет) и II группа – 124 мальчика (13-16 лет)). Морфологические параметры включали: рост (Р, см), массу тела (МТ, кг), объем талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), индекс массы тела (ИМТ). Гемодинамические показатели включали: частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление. Рассчитывали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ = САД в артериях лодыжки/САД в плечевых артериях). У 45 девочек и 54 мальчиков на анализаторе «Labio 200» (реактивы «BioSystems S.A.») в сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л) и липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП, ммоль/л). Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). Математическую обработку осуществляли с применением стандартных пакетов программы IBM SPSS

Statistics 23.

У мальчиков величина Р ( $165,4 \pm 1,12$ ;  $p=0,0003$ ) и МТ ( $61,2 \pm 1,49$ ;  $p=0,0009$ ) оказались выше в сравнение с девочками ( $160,1 \pm 0,65$  и  $54,2 \pm 0,98$  соответственно). Избыточная МТ чаще встречались среди мальчиков (18,6%), кроме того, ожирение I степени характерно для обеих групп подростков (2,3% девочки и 4,0% мальчики). У 89,5% мальчиков и 92,5% девочек уровень АД находился в пределах нормальных возрастных величин. Однако, у 8,9% мальчиков и 6,8% установлен нормально высокий уровень АД. ЛПИ в группах мальчиков и девочек находился в диапазоне нормы, тем не менее в зоне риска находились 4,5% девочек, с минимальным показателем 0,77 и 2,4% среди мальчиков, с минимальным показателем 0,78. Уровень ХС-ЛПНП ( $4,2 \pm 0,20$  ммоль/л) среди мальчиков был выше в сравнении с девочками ( $3,6 \pm 0,24$  ммоль/л). Величины КА и ТГ не выходили за пределы референсных значений в обеих группах подростков.

В ходе проведенного исследования показано, что изменения морфологических, гемодинамических и метаболических показателей в большей степени характерно для мальчиков. Данные особенности могут быть обусловлены, как гормональными влияниями и генетическими особенностями, так и особенностями питания, что в конечном итоге может выступать предиктором сердечно-сосудистой патологии.

### ВЫЯВЛЕНИЕ ФЕНОМЕНА «СКРЫТОГО СОЗНАНИЯ» С ПОМОЩЬЮ ФМРТ С ПАРАДИГМАМИ

Черкасова А. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Яцко К. А.<sup>2,3</sup>, Ковязина М. С.<sup>1,2,4</sup>, Варако Н. А.<sup>1,2,4</sup>, Кремнева Е. И.<sup>2</sup>, Кротенкова М. В.<sup>2</sup>, Рябинкина Ю. В.<sup>2</sup>, Супонева Н. А.<sup>2</sup>, Пирадов М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет психологии, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

<sup>3</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, г. Москва

<sup>4</sup>ФГБНУ «Психологический институт РАО», г. Москва

\*e-mail: cherka.sova@mail.ru

**Введение.** Согласно данным мировой литературы, у небольшого процента пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС) может быть описан феномен «скрытого сознания». Под ним подразумевается диссоциация между результатами клинической оценки таких пациентов (по которой они соответствуют вегетативному состоянию / синдрому ареактивного бодрствования (ВС/САБ) или состоянию минимального сознания «минус» (СМС-)) и результатами инструментальной диагностики. С помощью последней у них выявляется наличие церебральной активации в ответ на пассивные стимулы (в пассивных парадигмах) и, в более редких случаях, в ответ на просьбы выполнить те или иные инструкции (в активных парадигмах). В нашей стране подобные работы немногочисленны, применение зарубежных парадигм требует валидации, в связи с чем нами было инициировано исследование по разработке собственного комплекса парадигм для выявления «скрытого сознания» у пациентов с ХНС с помощью метода фМРТ.

**Методы исследования.** Разработка парадигм фМРТ осуществлялась с опорой на анализ имеющихся исследований и данные нейробиологии. В пилотное исследование было включено 12 парадигм: 9 пассивных (с применением болевых, тактильных, слуховых неречевых и речевых стимулов) и 3 активных. Проведена их апробация на здоровых добровольцах ( $n=10$ ) и пациентах с ХНС ( $n=10$ ) с помощью МР-томографа с напряженностью магнитного поля 3Т. Для клинической оценки пациентов использовалась Пересмотренная шкала восстановления после комы.

**Результаты.** У здоровых добровольцев на групповом уровне значимые кластеры активации имели место в 6 пассивных парадигмах (с применением тактильных, слуховых неречевых и речевых стимулов). На индивидуальном уровне наиболее воспроизводимой оказалась авторская парадигма с предъявлением обценной лексики. При анализе данных клинической выборки значимые кластеры активации, частично соотносимые с данными здоровых добровольцев, в ответ на отдельные пассивные парадигмы отмечались у 4-х пациентов (1 в ВС/САБ, 3 в СМС-). На основе полученных результатов комплекс парадигм был модифицирован с фокусом на активные парадигмы для повышения эффективности их использования. В настоящее время завершается новый набор здоровых добровольцев ( $n=15$ ) и пациентов с ХНС ( $n=16$ ).

**Заключение.** В рамках пилотного исследования продемонстрирована возможность выявления феномена «скрытого сознания» на русскоязычной выборке пациентов с ХНС с помощью разрабатываемого комплекса парадигм фМРТ.

**СВЯЗАННАЯ С ЭМОЦИОНАЛЬНО-ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКОЙ СИНХРОНИЗАЦИЯ/  
ДЕСИНХРОНИЗАЦИЯ ЭЭГ В УСЛОВИЯХ РАЗНОЙ СУБЪЕКТИВНОЙ  
ПРИВЛЕКАТЕЛЬНОСТИ ПРОИЗВЕДЕНИЙ ЖИВОПИСИ ДЛЯ ПОСЕТИТЕЛЕЙ  
ЭКСПОЗИЦИИ ХУДОЖЕСТВЕННОЙ ВЫСТАВКИ**

Шемякина Н. В.<sup>1,\*</sup>, Потапов Ю. Г.<sup>2</sup>, Бирюкова С. В.<sup>3</sup>, Нагорнова Ж. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Русский музей, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*«Мансарда художников», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: shemyakina\_n@mail.ru

В пилотном нейроэстетическом исследовании участвовали 28 испытуемых (30-70 лет, 12 м: 16 ж, художники и не-художники), субъективно оценивавшие эмоционально-эстетическую привлекательность картин во время посещения моновыставки М. Врубеля (Русский музей). Одновременно у испытуемых монополярно регистрировали ЭЭГ от 19-ти отведений (SmartBCI, ЧД 250 Гц, ООО «Мицар», СПб), объединенный референт располагался на мочках ушей, электрод «земля» – между Fpz и Fz. Общее время нахождения на выставке составляло ~ час. Перемещение по выставке, желание задержаться у отдельных картин регулировались самим испытуемым. Субъективная оценка эстетической привлекательности полотен проводилась по десятибалльной шкале с использованием кнопки-отметчика. Испытуемый сначала обозначал момент начала просмотра изображения (единичным нажатием), рассматривал изображение (30 с – 3 мин) и серией нажатий оценивал «привлекательность» полотна. Анализ ЭЭГ проводили в полосе 1.6-30 Гц (ICA коррекция артефактов). Анализ связанной событиями синхронизации/десинхронизации проводили относительно оценочных нажатий испытуемых в интервале [–1000; 1000 мс] для частот 2-30 Гц, с шагом 0.25 Гц, шириной материнского вейвлета (Морле) – 5 циклов (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). Сравнивали вейвлеты при высоких (8-10) и низких (1-4) баллах субъективной оценки полотен художниками и не-художниками (основанный на кластерном анализе с перестановками (Пронина и др., 2022)).

Восприятие картин при высокой эстетической оценке в Гр. художников vs Гр. Не-художников характеризовалось большей синхронизацией в полосе 11.5-27 Гц в лобных и центральных зонах коры (кластер – Fp2, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz) за 580-360 мс до обозначения оценки. После начала оценки значимых различий между группами нет.

При низкой субъективной оценке эстетической привлекательности художественных полотен – различия между группами наблюдаются в 2х интервалах (–60; 160 мс) и (220-400 мс) относительно ответа и связаны с десинхронизацией ЭЭГ в Гр. художников vs Гр. не-художников для 9-19 Гц и 9-27 Гц в теменных и затылочных областях коры (T5, P3, O1, O2 и T5, T6, O1, O2 – соответственно).

Можно предположить большую вовлеченность мозговых структур когнитивной оценки и принятия решений для художников vs не-художников при анализе эстетически приятных картин и, по-видимому, более продолжительную обработку зрительных образов при анализе субъективно менее приятных полотен.

*При поддержке государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

---

**Симпозиум Регуляция функции сердца в норме и при патологии: от фундаментальных механизмов к клиническим приложениям**

**ДИСФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ, ОПОСРЕДУЕМАЯ ОТКРЫТИЕМ КАЛЬЦИЙ-  
ЗАВИСИМОЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ПОРЫ, КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

Белослудцев К. Н.<sup>1,\*</sup>, Старинец В. С.<sup>2</sup>, Серов Д. А.<sup>3</sup>, Дубинин М. В.<sup>1</sup>, Белослудцева Н. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Марийский государственный университет, г. Йошкар-Ола*

<sup>2</sup>*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пуццино*

<sup>3</sup>*Институт биофизики клетки РАН, ФИЦ ПНЦБИ РАН, г. Пуццино*

\*e-mail: bekonik@gmail.com

Сахарный диабет – одно из самых распространенных метаболических заболеваний в мире, связанное либо с нарушением секреции инсулина (диабет 1 типа), либо с толерантностью клеток организма к этому гормону (диабет 2 типа), что приводит к хроническому повышению уровня глюкозы в крови – гипергликемии, и последующему тяжелому поражению многих органов и тканей. Считается, что одним из самых встречаемых осложнений диабета является нарушения сердечно-сосудистой системы (в том числе диабетическая кардиомиопатия).

Общепризнанно, что митохондриальная дисфункция является одним из центральных процессов, вовлеченных в развитие диабетических повреждений органов и тканей на клеточном уровне. Продемонстрировано, что сахарный диабет, гипергликемия и гиперлипидемия приводит к усиленной генерации активных форм кислорода митохондриями, нарушению окислительного фосфорилирования и падению митохондриального мембранного потенциала.

При этом роль митохондриальной  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой поры (МРТ поры) в развитии сахарного диабета до сих пор не определена. Целью настоящей работы являлось изучение влияния ингибитора МРТ поры алиспоривира на развитие митохондриальной дисфункции в эндотелиоцитах сосудов при гипергликемии и гиперлипидемии, и в сердце при индукции у мышей сахарного диабета.

В работе продемонстрировано, что при индукции гипергликемии (30 мМ глюкоза, 24 часа) в первичной культуре эндотелиоцитов легких мышей и гиперлипидемии (0.75 мМ пальмитиновая кислота, 48 часов) в клетках HUVES наблюдалось падение мембранного митохондриального потенциала, развитие окислительного стресса и спонтанное открывание МРТ поры. 5 мкМ алиспоривир препятствовал развитию этих гипергликемия- и гиперлипидемия-индуцированных изменений.

Сахарный диабет индуцировали у мышей линии C57BL/6NCrl с помощью высокожировой диеты (60 % жира в течение 28 дней) с последующим введением стрептозотоцина (30 мг/кг в течение 5 дней). Показано, что развитие сахарного диабета приводило к нарушению ультраструктуры и функции митохондрий сердца мышей. Введение диабетическим животным алиспоривира приводило к восстановлению ультраструктуры и функций митохондрий сердца. Более того, алиспоривир увеличивал скорость утилизации глюкозы из крови при проведении глюкозо-толерантного теста.

Таким образом, можно сказать, что алиспоривир не только подавляет развитие митохондриальной дисфункции в клетках сердечно-сосудистой системы при диабетических осложнениях, но и обладает антидиабетическим потенциалом.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00120.*

### **ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

Класс А. Л.<sup>1\*</sup>, Власов И. Н.<sup>1</sup>, Шадрин М. И.<sup>1</sup>, Сломинский П. А.<sup>1</sup>, Лысенко А. В.<sup>2</sup>,  
Салагаев Г. И.<sup>2</sup>, Филатова Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», г. Москва

\*e-mail: AnnaK.img@yandex.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенной (1:500) генетически-обусловленной патологией миокарда, характеризующейся прогрессирующей гипертрофией левого желудочка. Изучение механизмов патогенеза ГКМП осложняется сильной вариабельностью клинических проявлений и обширным спектром мутаций, ассоциированных с заболеванием. В связи с этим, несмотря на многолетние исследования, молекулярно-генетические механизмы патогенеза ГКМП до сих пор остаются недостаточно изученными, что усложняет разработку терапевтических подходов и сохраняет актуальность исследования данной патологии. Таким образом, целью данного исследования является изучение особенностей полнотранскриптомного профиля образцов миокарда пациентов с тяжелой формой ГКМП.

Выборка включала образцы миокарда от 24 пациентов с тяжелой формой ГКМП, полученные в рамках хирургического лечения (септальная миоэктомия). Средний возраст пациентов составил  $51.8 \pm 12.1$  лет, соотношение полов – 12/12 (муж./жен.). При создании выборки учитывались также следующие параметры: сопутствующие сердечные патологии, предшествующие операции на сердце, лекарственная терапия, наличие кровных родственников с подтвержденным диагнозом ГКМП и семейные случаи внезапной сердечной смерти (ВСС). Секвенирование транскриптома осуществляли на базе платформы HiSeq 2500 (Illumina, США). Также в обработку были включены данные РНК-секвенирования образцов донорских сердец, а также пациентов с ГКМП, загруженные из публичной базы GEO (Gene Expression Omnibus) (GSE89714; GSE160997; GSE180313). Анализ объединенных данных РНК-секвенирования включал кластеризацию на основании корреляции экспрессии, выявление дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) в полученных кластерах и последующий анализ обогащения с использованием базы данных Gene Ontology (GO). В четырех кластерах анализ обогащения ДЭГ выявил пути, связанные с клеточной детоксикацией, электрической деятельностью сердца, иммунными процессами и фиброзом. Выявленные изменения биологических процессов согласуются с концепцией патологического ремоделирования миокарда при ГКМП и подчеркивают роль фибротических изменений в патогенезе заболевания. Полученные данные позволяют расширить представления о механизмах патогенеза ГКМП, а также потенциально могут способствовать разработке новых терапевтических подходов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00243.*

## МАКРОФАГИ И ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ РИТМОВОДИТЕЛЯ СЕРДЦА КАК ФАКТОРЫ ИНТЕГРАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

Кузьмин В. С.<sup>1,2,\*</sup>, Воронина Я. А.<sup>1,2</sup>, Абрамов А. А.<sup>1</sup>, Кархов А. М.<sup>1</sup>, Федоров А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт экспериментальной кардиологии НМИЦ Кардиологии им. ак. Е. И. Чазова, г. Москва

\*e-mail: ku290381@mail.ru

**Введение.** Ритмоводитель сердца – синоатриальный узел (САУ), является крайне сложно организованной структурой, которая включает пейсмекерные кардиомиоциты, а также значительное количество немиокардиальных элементов. До 50-60 % ткани САУ составляют фибробласты, адипоциты, а также иммунокомпетентные клетки. Последние годы появляются данные о потенциальном влиянии иммунных клеток на электрофизиологическую активность кардиомиоцитов проводящей системы сердца. В связи с вышесказанным, исследовали влияние резидентных макрофагов и тучных клеток на пейсмекерную активность САУ.

**Методы.** Для идентификации иммунных клеток с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии в HCN4-позитивной зоне (зоне «ведущего» пейсмекера) криосрезов САУ крыс (самцы Wistar, 4 мес, 300±30 г) выявляли клетки, экспрессирующие маркерные белки макрофагов (CD68) и ТК (c-kit, β-триптаза). Методом РВ-ПЦР в образцах САУ и левого предсердия определяли уровень экспрессии транскриптов маркерных для ТК (*Tpsb2*, *CD117*) и макрофагов (*Adgre1*, *CD68*) генов. Для выявления эффектов стимуляции иммунных клеток на электрофизиологические свойства САУ использовали метод имиджинга, основанный на применении потенциалчувствительного зонда di-4-ANEPPS.

**Результаты.** В ткани САУ крыс обнаруживается значительное количество клеток, экспрессирующих белки c-kit, β-триптазу, CD68. В образцах САУ уровень экспрессии маркерных транскриптов *Tpsb2*, *CD117* и *Adgre1*, *CD68* значимо выше, чем в образцах предсердного миокарда. Стимулятор дегрануляции ТК ципрофлоксацин (150 мг/кг\*сут в/в, 5 сут, n=6) приводит к снижению ритма у крыс *in vivo* (p<0,03) подавлению активации «ведущей» зоны в САУ. Стимуляция макрофагов (липополисахарид *S. typhi*, 30 мкг/кг, в/в в сочетании с рекомбинантным γ-интерфероном) приводит изменению паттерна активации САУ. Стабилизатор ТК, антагонист H1-рецепторов кетотифен (10 мг/кг\*сут в/в, 5 сут, n=7) вызывает значимое снижение уровня экспрессии в САУ (n=6) транскриптов *Adgre1* (p<0,012), *CD68* (p<0,037).

**Заключение.** Присутствие ТК и макрофагов в САУ подтверждено на уровне мРНК и белка. Оба типа резидентных иммунных клеток являются функционально активными и функционально связанными в САУ, поскольку стабилизация ТК приводит к снижению уровня маркеров макрофагов. Влияя на электрическую активность САУ резидентные ТК и макрофаги могут служить прямыми посредниками иммунной системы, определяющими ритм сердца и его гемодинамическую работу при провоспалительных реакциях.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00189.

## УЧАСТИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА: К ВОПРОСУ О ТЕОРЕТИЧЕСКИХ ОСНОВАХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ВСР

Курьянова Е. В.\*, Ступин В. О., Трясучев А. В.

Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, г. Астрахань

\*e-mail: teplyconf@yandex.ru

Физиологическая интерпретация результатов анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) базируется на данных о роли симпатoadренальных и парасимпатических механизмов в регуляции ритма сердца, вклад других нейромедиаторных механизмов практических не учитывается. Цель работы – проанализировать роль серотонин- и дофаминергической систем (СРС и ДФС) в формировании ВСР. Изучали изменения ВСР самцов нелинейных крыс после внутрибрюшинного введения препаратов, стимулирующих СРС (5-гидрокситриптофан, 50 мг/кг и флуоксетин, 3 мг/кг) и ДФС (L-Допа и амантадина по 20 мг/кг), блокирующих СРС (кетансерин и гранисетрон по 0,1 мг/кг) и ДФС (сульпирид, 10 мг/кг и SCH-2339, 0,1 мг/кг). ЭКГ регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Варикард», ВСР анализировали в программе «ИСКИМ6» (Рамена, Россия) в состоянии спокойного бодрствования, под наркозом и при остром стрессе. Рассчитывали ЧСС (уд./мин), индекс напряжения (ИН, отн.ед.), абсолютные и относительные мощности волн спектра (HF, LF, VLF). Результаты обработаны в программе Statistica.10.

Стимуляция СРС вызывала рост ЧСС (выше 400 уд./мин) и резкое снижение вариабельности ритма во всех диапазонах спектра (ниже 1 мс<sup>2</sup>), особенно LF- и VLF волн. При блокаде СРС ритм сердца оставался достаточно вариабельным с преобладанием в спектре LF- волн (до 40 % общей мощности). Стимуляция ДФС приводила к умеренному росту ЧСС (до 350 уд./мин) и усилению мощности LF и VLF-волн в 2,6-2,3 раза (p<0,01). Блокада ДФС вызывала сильную тахикардию (до 400 уд./мин) и снижение вариабельности ритма, особенно в VLF-диапазоне (на 54 %, p<0,01). При введении блокаторов холинорецепторов (атропин, 1 мг/кг) или β-адренорецепторов (анаприлин, 2 мг/кг), в условиях наркозного сна и острого стресса наиболее напряженный ритм сердца формируется на фоне стиму-



ляции СРС и блокады ДФС, более вариабельный ритм – при стимуляции ДФС и блокаде СРС (Ступин В. О., 2022).

Полагаем, эффекты серотонинергических механизмов реализуются на уровне автономного контура регуляции (Баевский и соавт., 2002) и нацелены на ограничение избыточной вариабельности кардиоритма путем тормозного контроля за реализацией вегетативных рефлексов с участием блуждающего нерва. Дофаминергические структуры, по-видимому, являются частью центрального контура регуляции, имеют выход на симпатические центры спинного мозга, влияют на мощность низкочастотных волн ВСР, необходимы для эффективного контроля за вариабельностью ритма при различных видах активности организма.

### МЕХАНИЗМЫ ОПИОИДЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ИНОТРОПНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Ласукова Т. В.<sup>1\*</sup>, Маслов Л. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск

\*e-mail: tlasukova@mail.ru

Несмотря на то, что опиоидные рецепторы обнаружены в миокарде давно (Weitzell, Illes, 1984), далеко не полностью изучено их значение в регуляции сократимости сердца. Эти рецепторы локализованы на вегетативных нервных терминалах и непосредственно на мембранах кардиомиоцитов, причем их плотность в миокарде сопоставима с таковой для  $\beta$ -адренорецепторов. Исследовали инотропный эффект селективного агониста  $\kappa_1$ -опиоидных рецепторов (ОР) U-50.488 на модели изолированного перфузируемого по методу Лангендорфа сердца крысы. Кардиальные  $\kappa_1$ -ОР стимулировали путем добавления в перфузионный раствор U-50.488 в концентрации 0.1 мкМ и 1 мкМ. Уровень миокардиального цАМФ определяли на 10 минуте перфузии  $\kappa_1$ -агонистом U-50.488 и на 30-й мин реперфузии. Стимуляция кардиальных  $\kappa_1$ -рецепторов вызвала снижение силы сокращений в период, предшествующий ишемии и во время реперфузии. В условиях нормоксии отрицательный инотропный эффект  $\kappa_1$ -агониста выражался в уменьшении давления, развиваемого левым желудочком, на 47%. Н 5-й мин реперфузии сила сокращений составила 50% от контрольных значений. К 30-й мин реперфузии наблюдалось восстановление инотропной функции до 70% от контроля. Известно, что сокращение миокарда обеспечивается согласованным взаимодействием внутриклеточных механизмов с участием вторичных посредников, в частности, цАМФ. При увеличении уровня цАМФ усиливается фосфорилирование белков сарколеммы и миофибрилл, в результате чего сердце сокращается сильнее и чаще. Опиоидные рецепторы через G-белки сопряжены с аденилатциклазой и при активации могут вызывать ингибирование этого фермента с последующим снижением уровня цАМФ. Вышеизложенное позволило предположить, что изменение уровня цАМФ имеет отношение к механизму отрицательного инотропного эффекта  $\kappa_1$ -агониста. Однако после 10 мин перфузии сердца раствором, содержащим U-50.488Н, достоверных изменений содержания цАМФ отмечено не было. Мы полагаем, что отрицательный инотропный эффект U-50.488Н не связан с изменением содержания цАМФ. Возможно, в его реализации задействована фосфоинозитидная сигнальная система, а в роли вторичного мессенджера выступает инозитолтрифосфат.

### ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТКА СЕРТОНИНА В ЭМБРИОНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА НА АКТИВНОСТЬ МЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСЧИКА СЕРТОНИНА В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Миндубаева Ф. А.<sup>1\*</sup>, Нигматуллина Р. Р.<sup>2</sup>, Оспанова М. Д.<sup>1</sup>, Ахметова М. Ж.<sup>1</sup>, Ниязова Ю. И.<sup>1</sup>, Галембикова А. Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань

\*e-mail: 755442@mail.ru

**Введение.** Проблема внутриутробного программирования функций сердца, которая отражается на функционировании и механизмах его регуляции в постнатальном онтогенезе, является важной проблемой фундаментальных и клинических исследований медицины. В настоящее время в мировой литературе обсуждается роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов и, в частности, врожденных пороков сердца, осложненных легочной гипертензией. И хотя серотонин имеет собственное влияние на формирование структуры миокарда в пренатальном онтогенезе, изучение влияния избытка серотонина в эмбриональном периоде развития на показатели серотонинергической системы в раннем постнатальном онтогенезе является весьма актуальным. Целью нашего исследования явилось изучение влияния избытка серотонина в эмбриональном периоде развития (модель легочной гипертензии) на уровень серотонина в крови (плазме, тромбоцитах) и активность мембранного переносчика серотонина в раннем постнатальном онтогенезе крысят. **Методы.** Исследование проведено в соответствии с «Принципами ухода за лабораторными животными» (Публикация NIH № 85-23, редакция 1985 г.). Исследование проведено на беременных самках крыс линии Вистар и их потомстве в возрасте 7 и 14 дней. Общее количество используемых в эксперименте взрослых крыс самок – 13. Общее количество используемых в эксперименте новорожденных крысят в возрасте 7- и 14-дней – 32. В каждой группе по 8 крысят в обеих возрастных группах. Беременным самкам, начиная с 11 дня беременности в течение 10 дней, внутривентрикулярно вводили: 1 группа – селективный ингибитор обратного

го захвата серотонина флуоксетин в дозе 50 мкг/кг; 2 группа (контроль) – физиологический раствор. Определение серотонина проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Уровень экспрессии фосфорилированной формы серотонинового переносчика (p-SERT) у крысят был исследован методом вестерн-блоттинга. **Результаты.** В наших модельных экспериментах мы определили, что концентрация серотонина в плазме крови у всех групп крысят значительно ниже по сравнению с концентрацией серотонина в тромбоцитах, которые являются основным депо 5-HT в организме: в 15 раз выше в 1 группе, а также в 36 раз выше во 2-й группе. Достоверное повышение концентрации серотонина в плазме крови наблюдалось в 1-й группе крысят: на 87% у 7-дневных, тогда как у 14-дневных на 34% по сравнению с контрольной группой. Высокие концентрации серотонина в плазме у крысят 1 группы сопровождались более низкими концентрациями серотонина в тромбоцитах по сравнению со 2 группой. При исследовании мембранного переносчика серотонина, в контрольной группе животных выявлена максимальная плотность экспрессии p-SERT, что указывает на нормальное функционирование этого белка. В группе крысят с избытком серотонина, которое создавалось блокадой переносчика серотонина в пренатальном онтогенезе, отмечалось снижение плотности фосфорилированной формы p-SERT по сравнению с группой контроля до 69%. **Заключение.** Проведенные исследования и полученные результаты свидетельствуют о влиянии избытка серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза на активность мембранного переносчика серотонина в раннем постнатальном онтогенезе у крысят.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено при финансовой поддержке МОН РК (ИРН 14871767 «Разработка инновационных молекулярных технологий диагностики и эффективности лечения легочной артериальной гипертензии у детей дошкольного возраста») 2022-2024.*

## РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЦА НА ПРЕСИНАПТИЧЕСКОМ УРОВНЕ

Одношивкина Ю. Г.<sup>1,2</sup>, Сибгатуллина Г. В.<sup>2</sup>, Петров А. М.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup> Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, г. Казань

<sup>3</sup> Казанский федеральный (приволжский) университет, г. Казань

\*e-mail: alexey.petrov@kazangmu.ru

Высвобождение нейромедиаторов из симпатических окончаний является ключевым путем для регуляции деятельности сердца. Увеличение освобождения норадреналина из симпатических нервов часто сопровождается развитием сердечной недостаточности, гипертрофии сердца, аритмий и кардиомиопатий.

**Цель исследования:** оценить функциональные аспекты нейротрансмиссии моноаминов в препаратах изолированных предсердий в контроле и после окисления мембранного холестерина холестерин оксидазой (ХО) или гидролиза сфингомиелина – сфингомиелиназой (СМ).

Пресинаптическую активность отслеживали в ткани предсердий мышей с использованием ложного флуоресцентного нейротрансмиттера FFN511, субстрата мембранных транспортеров моноаминов.

Первоначально, FFN511 загружался в синаптические везикулы симпатических варикозов при стимуляции препаратов электрическим полем с частотой 10 Гц. Мечение FFN511 имело сходство с иммуноокрашиванием на тирозингидроксилазу (маркер симпатических нервов). Деполяризация гипер-[K<sup>+</sup>] раствором вызывала высвобождение FFN511, которое усиливалось резерпином, ингибитором обратного захвата моноаминов. Однако резерпин утрачивал способность увеличивать вызванное деполяризацией высвобождение FFN511 после истощения готового пула за счет кратковременной аппликации гиперосмотического раствора сахарозы. ХО и СМ модифицировали мембраны предсердий, изменяя противоположным образом флуоресценцию чувствительного к текучести мембраны зонда 22-NBD-холестерина. Окисление холестерина увеличивало высвобождение FFN511 при деполяризации и более заметно потенцировало высвобождение FFN511 в присутствии резерпина. Гидролиз сфингомиелина существенно увеличивал скорость потери FFN511 вследствие деполяризации, но полностью предотвращал потенцирующее действие резерпина на высвобождение FFN511. Если ХО или СМ получали доступ к мембранам рециклирующих синаптических везикул, то усиливающий высвобождение FFN511 эффект воздействия ферментов на поверхностные мембраны инвертировался или подавлялся.

Следовательно, при пресинаптической активности может происходить быстрый обратный захват нейромедиатора, зависящий от экзоцитоза везикул из немедленно готового к освобождению пула. Этот обратный захват нейромедиатора может усиливаться или ингибироваться окислением холестерина плазмалеммы или гидролизом сфингомиелина, соответственно. Данные модификации липидов плазмалеммы (но не мембран синаптических везикул) усиливают вызванное деполяризацией высвобождение нейромедиатора.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-14-00044.*

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И МЕХАНИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА  
В ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ СЕРДЦА**

Соловьева О. Э. \*, Бажутина А. Е., Балакина-Викчулова Н. А., Докучаев А. Д., Кацнельсон Л. Б., Коновалов П. В.,  
Курсанов А. Г., Мангилева Д. В., Нестерова Т. М., Рокеах Р. О., Хамзин С. Ю., Чумарная Т. В.

*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург*

\*e-mail: o-solovey@mail.ru

Математическое моделирование биофизических процессов в миокарде сердца животных и человека все шире используется в качестве полноценного инструмента исследований в физиологии и патофизиологии сердца, а также применяется для решения задач теоретической и практической кардиологии.

В докладе будут представлены результаты моделирования электрической и механической функции отдельных кардиомиоцитов в норме, при патологии, а также при действии физиологически активных веществ, влияющих на электромеханическое сопряжение в сердечных клетках. Будет продемонстрировано, как модели помогают в интерпретации экспериментальных данных и отыскании механизмов регуляции функции кардиомиоцитов на клеточном уровне.

Эффекты взаимодействия клеток в миокарде, в том числе при локальной ишемии и постинфарктном ремоделировании, будут продемонстрированы в моделях миокардиальной ткани, а также анатомически детализированных моделях сердца.

Применение персонифицированных моделей сердца человека будет представлено на примерах исследования механизмов аритмогенеза и решения задач оптимизации сердечной ресинхронизирующей терапии при хронической сердечной недостаточности.

*Работа поддержана грантами Российского научного фонда № 19-14-00134 и Программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации «Приоритет 2030».*

**МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНАЯ МЕЖКАМЕРНАЯ И ВНУТРИКАМЕРНАЯ  
НЕОДНОРОДНОСТЬ МИОКАРДА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ: МЕХАНИЗМ  
ОПТИМИЗАЦИИ ИЛИ СУБСТРАТ ДЛЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ?**

Хохлова А. Д.<sup>1,2\*</sup>, Мячина Т. А.<sup>1</sup>, Бутова К. А.<sup>1</sup>, Симонова Р. А.<sup>1</sup>, Кочурова А. М.<sup>1</sup>, Копылова Г. В.<sup>1</sup>,

Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>, Соловьева О. Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург*

<sup>2</sup>*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
г. Екатеринбург*

\*e-mail: a.d.khokhlova@urfu.ru

В связи с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, большое внимание уделяется изучению причин возникновения патологических состояний, их развития и проявления на разных уровнях организации: от молекулярного до уровня целого сердца. При этом существенную роль играет знание о структурно-функциональной неоднородности миокарда и его чувствительности к патологическим вмешательствам. В настоящее время известно о структурной, функциональной, пространственной и временной неоднородности кардиомиоцитов с выраженным межкамерными и внутрикамерными градиентами электрических и механических свойств.

В нормальных и в патологических условиях сокращение клеток с разными свойствами оказывается под взаимным влиянием друг друга. Изменение структурно-функциональной неоднородности миокарда при патологии может служить одной из причин ухудшения сократительной способности камер сердца и приводить к нарушению ритма. В условиях целого сердца исследовать механизмы регуляции функциональной неоднородности миокарда представляется крайне сложным, поэтому работа на одиночных кардиомиоцитах и сократительных белках позволит понять молекулярно-клеточные механизмы формирования физиологической и патофизиологической неоднородности сократительной функции миокарда.

Настоящий доклад посвящен исследованию молекулярно-клеточных механизмов формирования и функционального значения межкамерных и трансмуральных различий электромеханического сопряжения в миокарде.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-75-10134.*

**Симпозиум Сравнительная электрокардиология: экспериментальные модели на животных**

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА БЕРЕМЕННЫХ САМОК КРЫС, ВЛИЯЮЩЕГО НА РИТМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ СИСТЕМЫ У ПЛОДОВ**

Вдовиченко Н. Д.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: vdona@mail.ru

Своевременная диагностика фетальных патологий, в частности гипоксии, является актуальнейшей проблемой перинатальной медицины. Гипоксия плода сохраняет ведущее место среди факторов перинатальной смертности, остается основной причиной структурных и функциональных нарушений развития плода и новорожденных и является объектом пристального изучения. Наиболее часто используемой в экспериментах на беременных крысах является модель гипербарической гипоксии. Однако она позволяет изучить только отдаленные морфологические, нейрохимические и функциональные последствия у новорожденных крысят. Тем не менее, особый интерес представляет изучение начальных, самых ранних фаз развития гипоксии, определение закономерностей реакции сердечной системы самки и плода. Такие исследования могут быть выполнены на плодах крыс в условиях *in vivo* с помощью модели гемической гипоксии, создаваемой введением нитрита натрия ( $\text{NaNO}_2$ ).

Проведены эксперименты на беременных самках и плодах крыс с сохраненным плацентарным кровообращением на 20 день гестации. Сердечную деятельность оценивали по средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) и показателям вариабельности сердечного ритма (ВСР). Введение самке  $\text{NaNO}_2$  в дозах 50 и 35 мг/кг вызывает смерть плодов и, позднее, самки. Рабочей была выбрана доза 25 мг/кг. Она вызывает у самок замедление ЧСС с максимумом на 30–40 мин. Частота дыхания практически не меняется, исключая период с 20 по 40 мин, когда она падает на 15 % и появляются периоды апноэ.  $\text{SpO}_2$  в крови медленно снижается в течение часа, достигая 76 %. По результатам анализа ЧСС и ВСР плоды разделили на две подгруппы: Г1 с весом средним для плодов в помете или чуть большим, Г2 – с весом меньшим, чем средний. После введения самке  $\text{NaNO}_2$  у плодов снижается ЧСС (Г1 на 22 %, Г2 на 39 %) с максимумом реакции на 30–40 мин. У плодов Г2 с 20 по 50 мин появляются высокоамплитудные брадикардические комплексы длительностью 40–60 с. У плодов Г1 аналогичные комплексы короче (10 с) и встречаются реже, только на максимуме снижения ЧСС. В дальнейшем ЧСС остается ниже фоновых значений на 5 % у Г1 и 17 % у Г2. Анализ ВСР показал, что у плодов Г1 происходит рост мощности диапазонов с максимумом на 50–60 мин: диапазон LF увеличивается в 23 раза, HF – в 18 раз, VLF – в 3 раза. Показатели мощности всех диапазонов остаются выше фоновых до конца наблюдения. У плодов Г2 мощность LF на 40–50 мин превышает фон в 4.4 раза, HF – в 2.3. После 70 мин мощность всех диапазонов ВСР в Г2 падает на 60 % по отношению к фону.

Таким образом, для беременных крыс, находящихся в остром опыте, разработана модель гемической гипоксии, которая позволяет проводить поиск стратегий для коррекции гипоксических состояний плодов в период беременности.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОТЕНЦИАЛА ДЕЙСТВИЯ ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ЛЕГОЧНЫХ ВЕН КРЫС С ГИПЕРТОНИЕЙ И НОРМОТЕНЗИВНЫХ**

Егоров Ю. В.\*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова»  
Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: knowledge\_spirit@mail.ru

**Введение.** В настоящее время миокардиальная ткань легочных вен (ЛВ) и в меньшей степени верхней полой вены (ВПВ) рассматривается как основной источник профибрилляторной активности. Так же известно, что гипертония один из основных факторов для возникновения суправентрикулярных нарушений ритма.

**Цель исследования.** Сравнительное исследование влияния растяжения на ЛВ, ВПВ и миокард предсердий у нормотензивных крыс и гипертонических.

**Методы исследования.** Исследования проводились на крысах линии Wistar массой 400±50 г и SHR (350±50 г, демонстрирующих среднее артериальное давление 196±20 мм рт. ст.). Измерения проводились при помощи многоканальной микроэлектродной техники, где один из электродов находился в предсердии рядом с исследуемой веной, а второй в ЛВ или ВПВ.

Результаты. Растяжение ЛВ с силой 300мг приводит к максимальному увеличению длительности потенциала действия (ДПД) в предсердии рядом с началом ЛВ с  $58 \pm 3$ мс до  $101 \pm 3$ мс, в то время в ЛВ с  $64 \pm 2$ мс до  $90 \pm 4$ мс. Растяжение ВПВ с силой в 150мг приводило к максимальному увеличению ДПД с  $61 \pm 3$ мс до  $80 \pm 3$ мс. В то же время максимальное увеличение ДПД в правом предсердии рядом с ВПВ происходило при 250мг с  $64 \pm 1$ мс до  $85 \pm 3$ мс. Дальнейшее растяжение ЛВ и ВПВ до 1,5г приводило к восстановлению ДПД к исходным значениям, при этом потенциал покоя (ПП) и амплитуда потенциала действия (АПД) достоверно не менялись ни в ЛВ, ни в ВПВ. Однако при растяжении ЛВ или ВПВ SHR до 1г в 100 % случаев приводило к достоверной деполяризации ПП с  $-80 \pm 1$ мВ до  $-61 \pm 2$ мВ при этом амплитуда потенциала действия падала с  $98 \pm 2$ мВ до  $15 \pm 3$ мВ.

**Заключение.** ВПВ более чувствительна к растяжению, чем ЛВ, что выражается в максимальном увеличении ДПД при меньших нагрузках. При растяжении в 1.5 г ПП и АПД достоверно не изменялись у нормотензивных крыс.

В то же время у SHR, ЛВ и ВПВ одинаково чувствительны к нагрузке и при растяжении сравнимом с систолическим давлением в данных областях возникают блоки проведения возбуждения в 100 % случаев, что способствует возникновению нарушений ритма сердца.

*Финансовая поддержка: НИОКТР-121031300188-6.*

### **ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫС ПРИ БЛОКАДЕ If ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

Зефирова Т. Л., Купцова А. М. \*, Зиятдинова Н. И.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: anuta0285@mail.ru

С развитием общества, изменениями в окружающей среде и образа жизни человека заболеваемость острым инфарктом миокарда (ОИМ) в последние годы увеличилась, затронув даже молодое поколение и став одной из важнейших причин смерти и инвалидности. Как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя, приводит к увеличению количества потребления кислорода миокардом, снижению перфузии коронарных артерий, вызывает ишемию миокарда, увеличивает количества некротических клеток миокарда, что в дальнейшем может вызвать ремоделирование миокарда сердца и сердечную недостаточность. Блокаторы токов, активируемых гиперполяризацией (If), могут специфически снижать синусовый ритм и замедлять частоту сердечных сокращений без побочных эффектов, таких как снижение силы сокращения миокарда и артериального давления.

Цель данного исследования изучить влияние блокады токов, активируемых гиперполяризацией на частоту сердечных сокращений изолированного сердца крыс с моделью острого инфаркта миокарда.

В исследовании крысы были разделены на группы: здоровые животные (контроль), ложнооперированные животные (ЛО) и животные с моделью ОИМ.

Модель ОИМ воспроизводили путем наложения лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию. Через 24 часа после окклюзии коронарного сосуда животное наркотизировали и извлекали сердце. Далее сердце подвешивали за аорту на канюле на установке Лангендорфа и подавали рабочий раствор. Для диагностики развития ОИМ на изолированное сердце накладывали атравматические электроды, записывали электрограмму сердца, подсчитывали ЧСС. Для блокады токов, активируемых гиперполяризацией, использовали препарат ZD7288 ( $10^{-9}$  и  $10^{-5}$  Моль).

Блокада If ( $10^{-9}$  М) уменьшала ЧСС у здоровых крыс на 19 % ( $p < 0.001$ ), у ЛО крыс на 17 % ( $p < 0.01$ ), а у крыс с моделью ОИМ уменьшение ЧСС от исходного значения составило 20 % ( $p < 0.01$ ). Добавление в перфузируемый раствор ZD7288 в концентрации  $10^{-5}$  М уменьшило ЧСС у здоровых животных на 20 % ( $p < 0.01$ ) от исходного значения. В группе ЛО животных блокада If уменьшила ЧСС на 27 % ( $p < 0.01$ ), а в группе с моделью ОИМ наблюдали максимальное уменьшение ЧСС на 45 % ( $p < 0.01$ ) от исходного значения.

Таким образом, блокада токов, активируемых гиперполяризацией, уменьшает ЧСС во всех исследуемых группах. Однако, наибольшее уменьшение ЧСС наблюдается в группе с моделью ОИМ при добавлении блокатора в максимальной концентрации.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00121.*

### **АЛЬФА-2 АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЦА КРЫС В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ**

Зиятдинова Н. И. \*, Купцова А. М., Зефирова Т. Л.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: nafisaz@mail.ru

Важнейшую роль в патогенезе сердечной недостаточности играет гиперактивация симпатической нервной системы и повышенный уровень циркулирующих в крови катехоламинов, вызывающих нарушения функции сердца, аритмии, гипертрофию миокарда и апоптоз. Снижение адренореактивности миокарда, связанное с уменьшением плотности  $\beta$ -адренорецепторов и с их десенситизацией приводит к нарушению цАМФ-зависимых механизмов активации  $Ca^{2+}$ -каналов. Согласно литературным данным у крыс со спонтанной гипертензией показано повышение

экспрессии подтипов  $\alpha_2$ -адренорецепторов ( $\alpha_2$ -АР), выявлена дисфункция  $\alpha_2$ -АР и неэффективность сигнальных путей, ассоциированных с  $\alpha_2$ -АР в модели патологии сердечно-сосудистой системы. Плотность токов, активируемых гиперполяризацией (If) также значительно выше в миоцитах левого желудочка, выделенных из гипертрофированного миокарда.

Поскольку If и  $\alpha_2$ -АР показаны в кардиомиоцитах при патологии сердечно-сосудистой системы, возможно If являются важнейшим эффектором адренергической регуляции сердца. Цель данного исследования изучить влияние активации  $\alpha_2$ -АР на фоне предварительной блокады If на частоту сердечных сокращений изолированного по Лангендорфу сердце крыс с моделью острейшего инфаркта миокарда.

Модель острейшего ИМ воспроизводили путем наложения лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию. Контрольную группу составили здоровые и ложнооперированные (ЛО) крысы. Через 20 минут после наложения лигатуры на коронарный сосуд, крыс наркотизировали и извлекали сердце. Изолированное сердце фиксировали за аорту на канюле на установке Лангендорфа и подавали рабочий раствор. Для диагностики развития острейшего ИМ на изолированное сердце накладывали атравматические электроды, записывали электрограмму сердца, подсчитывали ЧСС. Для блокады токов, активируемых гиперполяризацией, использовали препарат ZD7288 ( $10^{-9}$  и  $10^{-5}$  М), для активации  $\alpha_2$ -АР клонидин гидрохлорид ( $10^{-6}$  М).

Активация  $\alpha_2$ -АР на фоне предварительной блокады If ( $10^{-9}$  М) уменьшала ЧСС у здоровых крыс на 41 % ( $p < 0.05$ ), у ЛО крыс на 19 % ( $p < 0.001$ ), а у крыс с моделью ОИМ уменьшение ЧСС от исходного значения составило 16 % ( $p < 0.001$ ). Добавление в перфузируемый раствор агониста  $\alpha_2$ -АР на фоне предварительной блокады If ( $10^{-5}$  М) уменьшило ЧСС у здоровых животных на 19 % ( $p < 0.05$ ), у ЛО крыс на 17 % ( $p < 0.001$ ) от исходного значения. В группе с моделью ОИМ наблюдали уменьшение ЧСС на 23 % ( $p < 0.05$ ) от исходного значения.

Таким образом, активация  $\alpha_2$ -АР на фоне предварительной блокады If уменьшает ЧСС во всех исследуемых группах.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00121.*

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ РЫБ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Мачихин А. С.<sup>1\*</sup>, Гурылева А. В.<sup>1</sup>, Волков М. В.<sup>1,2</sup>, Бурлаков А. Б.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Университет ИТМО, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: machikhin@ntcup.ru

Одним из наиболее эффективных модельных объектов, используемых для тестирования воздействия лекарственных препаратов на сердечно-сосудистую систему человека, изучения протекания кардиологических заболеваний, мониторинга развития кровеносных сосудов и решения других задач, являются рыбы. Благодаря прозрачности тела на эмбриональных и личиночных стадиях исследования могут проводиться *in vivo* с использованием оптических методов. Малые размеры, простота содержания, высокая скорость размножения с получением множества эмбрионов, короткий период эмбрионального развития и возможность исследования в ряду поколений делают их весьма удобным объектом для опытов и позволяют проводить сравнительные эксперименты на потомстве, полученном от одной пары. Эти преимущества, а также возможность непрерывного наблюдения позволяют существенно повысить скорость получения данных и их достоверность в сравнении с другими модельными объектами.

Для продолжительного неинвазивного мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы рыб был разработан аппаратно-программный комплекс на базе биологического микроскопа, оснащенный модулями для фотоплетизмографического, видеокапиллярскопического, гиперспектрального и кросс-поляризационного анализа. Он позволяет визуализировать ткани и карту кровеносных сосудов, автоматически рассчитать частоту сердечных сокращений и скорость кровотока в различных сосудах и другие параметры деятельности сердечно-сосудистой системы. Разработанные методы и аппаратно-программные средства апробированы на *Danio rerio*, *Misgurnus fossilis* и других рыбах. Полученные результаты могут быть использованы для неинвазивного исследования воздействия различных факторов и физических воздействий на функционирование сердечно-сосудистой системы.

*Исследование выполнено в рамках Государственного задания НТЦ УП РАН (проект FFNS-2022-0010).*

## ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА РИТМООБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА СЕРДЦА

Полунин И. Н.\*, Наумова Л. И., Полунин А. И., Горст В. Р.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»,  
г. Астрахань

\*e-mail: Inp3680@gmail.com

Частота и ритм сердечных сокращений формируется посредством метаболической кооперации и кластерно-

го потенциала пейсмекерных клеток синоатриального узла проводниковой системы сердца. Синоатриальный узел располагается в правом предсердии между верхней и нижней полыми венами, межпредсердной перегородкой и краевым гребешком. Механизмы взаимодействия пейсмекерных клеток синоатриального узла изучались при воздействии различных факторов, изменяющих межклеточные контакты. Одним из таких факторов применялась гипоксия. С этой целью эксперименты проводились на изолированных препаратах синоатриального узла кролика. Регистрация пейсмекерной биоэлектрической активности осуществлялась плавающими спаренными микро-электродами с регулируемым расстоянием между ними. Параллельно проводились электронно-микроскопические исследования синоатриальной ткани.

По нашим данным в условиях диффузионной перфузии оксигенированным физиологическим раствором регистрировалась строго синхронная авторитмическая активность. При перфузии гипоксическим раствором происходит подавление авторитмической активности пейсмекерной клеток синоатриального узла, проявляющееся снижением амплитуды предпотенциалов и потенциалов действия, изменением частоты авторитмической активности и развитием различных аритмий.

Электронная микроскопия позволила выявить гипоксические повреждения синоатриальной ткани при перфузии неоксигенированным физиологическим раствором. Наблюдалось расширение миофибриллярных зон, разрушение десмосом и нексусов, лизис митохондрий. Выраженность этих нарушений находилась в зависимости от длительности воздействия гипоксии. При длительном воздействии гипоксии зарегистрировано возникновение внутрикластерного и межклеточного разобщения биоэлектрической активности, выражавшееся наличием разной частоты спонтанной активности пейсмекерных клеток и выраженным снижением амплитудных параметров трансмембранных потенциалов.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что гипоксия является патогенетическим фактором развития синусовых аритмий. На фоне действия гипоксического фактора развивается снижение автоматии пейсмекерных клеток, возникает межкластерное, и внутрикластерное разобщением биоэлектрической активности. Синоатриальный узел «распадается» на отдельные клеточные группировки, каждая из которых имеет собственную авторитмическую активность, утрачивается его ритмообразовательная функция.

#### **ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ ПОЛЕ НА ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА КРЫС С ПОСТИНФАРКТНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА В ПЕРИОД ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ**

Сулонова О. В.<sup>1\*</sup>, Смирнова С. Л.<sup>1</sup>, Цорин И. Б.<sup>2</sup>, Крыжановский С. А.<sup>2</sup>, Ионова Е. О.<sup>2</sup>, Вититнова М. Б.<sup>2</sup>,  
Рощевская И. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *ФИЦ Коми Научный Центр Уральского отделения РАН, г. Сыктывкар*

<sup>2</sup> *НИИ Фармакологии имени В. В. Закусова, г. Москва*

\*e-mail: evgeniu2006@inbox.ru

Исследование процесса постинфарктного ремоделирования миокарда методом множественного ЭКГ – картирования позволит разработать неинвазивные подходы к диагностике, мониторингу развития и возможности коррекции хронической сердечной недостаточности. Цель работы – исследование электрического поля сердца на поверхности тела у крыс с постинфарктным ремоделированием миокарда в период деполяризации желудочков. Опыты проводили на самцах крыс, анестезированных уретаном. Животных рандомизировали на группы: ложнопериованные (ЛО) (n=10); с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью (ИМ) (n=10). ИМ моделировали путем перевязки передней ветви левой коронарной артерии. До и спустя 3 месяца после экспериментального ИМ у всех животных проводили эхокардиографическое исследование и поверхностное ЭКГ – картирование от 64 электродов, равномерно распределенных вокруг грудной клетки животного. У крыс с постинфарктным ремоделированием миокарда выявлено снижение фракции выброса на 34 % по сравнению с ЛО животными. В период деполяризации желудочков у крыс с постинфарктным ремоделированием на изопотенциальных картах распределения кардиопотенциалов на поверхности грудной клетки показано смещение отрицательного экстремума в каудальную часть вентральной поверхности грудной клетки по сравнению с ЛО, у которых он располагался краниально. У крыс с ИМ увеличивается абсолютная амплитуда отрицательного экстремума электрического поля сердца на 47 % и снижается отношение амплитуд максимального экстремума к минимальному на 71 % по сравнению с ЛО животными, выявлена высокая корреляция между фракцией выброса и максимальными амплитудами экстремумов в период деполяризации желудочков. Экспериментальное постинфарктное ремоделирование миокарда у крыс приводит к изменению пространственного расположения зон отрицательного и положительного экстремумов электрического поля сердца и их амплитудных параметров в период деполяризации желудочков, что может быть использовано в прогнозе неблагоприятного течения заболевания у больных, перенесших ИМ.

**Постерная секция: Регуляция функции сердца в норме и при патологии: от фундаментальных механизмов к клиническим приложениям \ Сравнительная электрокардиология**

**ВЛИЯНИЕ АДИПОКИНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ СЕРДЦА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ДЕФИЦИТА ЭСТРОГЕНОВ**

Бутова К. А.<sup>1\*</sup>, Лейберова А. К.<sup>1,2</sup>, Мячина Т. А.<sup>1</sup>, Симонова Р. А.<sup>1</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>, Хохлова А. Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург

\*e-mail: x.butova@gmail.com

Дефицит эстрогенов и растущий объём эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани сердца (ЖТС) ассоциированы с прогрессированием ФП и сократительной дисфункцией сердца. **Цель:** оценить роль адипокинов ЖТС в ремоделировании сократительной функции кардиомиоцитов (КМЦ) предсердий при ФП в условиях гипоестрогении. Эксперименты выполнены на самках крыс линии Вистар (Директива 2010/63/EU). Гипоестрогению инициировали посредством билатеральной овариоэктомии (OVX) на 18 неделе жизни животных. В качестве контрольной группы к OVX использовали крыс с ложным хирургическим вмешательством (Sham). ФП инициировали на 22 неделе жизни животных посредством в/в введения раствора AChCl-CaCl<sub>2</sub> (60 мкг/мл AChCl и 10 мг/мл CaCl<sub>2</sub>) в дозе 1.3 мл/кг веса в течение 7 дней. Контрольной группе к ФП (К) вводили в/в воду для инъекций. Наличие пароксизмов после инъекции и в течение недели после постановки ФП определяли с помощью ЭКГ (ECG300G-VET, Китай). Комплексное влияние дефицита эстрогенов и вклад адипокинов ЖТС в выраженность нарушений сократительной функции предсердий при ФП оценивали с помощью протокола сокультивирования КМЦ и адипоцитов (АДЦ), полученных от следующих экспериментальных групп: Sham+К, OVX+К, OVX+ФП и Sham+ФП. Одиночные КМЦ получали методом перфузии изолированного сердца по Лангендорфу с авторскими модификациями. Одиночные АДЦ получали путём ферментативного расщепления ПЖТ. Изолированные клетки подвергались прямой (КМЦ и АДЦ от одного животного) и перекрёстной инкубации (КМЦ и АДЦ от животных разных групп) в СО<sub>2</sub> среде при 37 °С в течение 2 часов. Сокращение и расслабление саркомеров КМЦ измеряли в течение 20 минут после инкубации при помощи комплекса MCSYS-02 (IonOptix, США) при 37°С и 1 Гц. При ФП в КМЦ левого предсердия отмечалось снижение амплитуды укорочения саркомера и у Sham, и у OVX крыс по сравнению с контролем (при совместном культивировании КМЦ от Sham+ФП и OVX+ФП с АДЦ от Sham+ФП и OVX+ФП, соответственно). Перекрёстное культивирование КМЦ группы Sham+ФП и АДЦ группы OVX+ФП не приводило к выраженному изменению в параметрах укорочения саркомера. Культивирование КМЦ OVX+ФП с АДЦ от Sham+К приводило к восстановлению величины амплитуды укорочения саркомера до контрольных значений. Оптимальный уровень секреции адипокинов ЖТС в норме необходим для регуляции сократительной функции КМЦ и может оказывать кардиопротективное действие при ФП на фоне дефицита эстрогенов.

Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-75-10134.

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ВЛИЯНИЯ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ДЛИНОЗАВИСИМУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС**

Бутова К. А.<sup>1\*</sup>, Мухлынина Е. А.<sup>1</sup>, Хохлова А. Д.<sup>1,2</sup>, Проценко Ю. Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург

\*e-mail: x.butova@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) сопровождается дискоординацией сердечных циклов предсердий и желудочков. Данное нарушение может вызвать изменение длинозависимой регуляции сократимости, лежащее в основе нормальной насосной функции сердца.

**Цель:** оценить длинозависимую регуляцию сократимости левого и правого предсердий (ЛП, ПП) при пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Эксперименты выполнены на самках крыс Wistar (Директива 2010/63/EU). ФП инициировали на 9 неделе жизни животных посредством в/в раствора AChCl-CaCl<sub>2</sub> (60 мкг/мл AChCl, 10 мг/мл CaCl<sub>2</sub>) в дозе 1.3 мл/кг веса в течение 7 дней. Пароксизмы выявляли при регистрации ЭКГ (ECG300G-VET, Китай).



Оценка толщины свободной стенки, диаметра кардиомиоцитов и количества ядер в тканях ЛП и ПП выполнялось при окрашивании гематоксилином и эозином. Оценка% содержания коллагена в ЛП и ПП выполнялось с помощью 0.1 % Picro Sirius Red Stain Kit.

Мышечные препараты выделяли из свободной стенки ЛП и ПП. Активную силу и пассивную жесткость препаратов регистрировали при 30°C и 1 Гц при помощи механографического аппаратно-программного комплекса, разработанного в лаборатории биологической подвижности ИИФ УрО РАН. Измерения выполняли в механически нагруженных сокращения мышцы при их последовательном растяжении (задании преднагрузки в% от длины мышцы, соответствующей максимальной сократительной способности,  $L_{MAX}$ ): 80, 85, 90, 95 и 100 %  $L_{MAX}$ . Абсолютные величины силы нормировали на площадь поперечного сечения мышцы.

При ФП увеличивается содержание коллагена в ЛП, сообщающее развитие интерстициального фиброза, но не в ПП. При ФП относительно контроля в ПП толщина стенки была меньше и плотность ядер в препаратах – больше по сравнению с ЛП. При ФП в ЛП возрастали активная сила, пассивная жесткость на разных уровнях преднагрузки и крутизна связи «длина-активная сила». В ПП при ФП отмечалось меньшее, в сравнении с ЛП, увеличение жесткости препарата без роста величины активной силы на разных преднагрузках и уменьшение коэффициента наклона зависимости «длина-сила» в сравнении с таковым в контрольной группе.

Таким образом, при ФП длинозависимая регуляция силы сокращения ЛП сохраняется, но сопровождается ростом пассивной жесткости из-за развития фиброза. В ПП чувствительность длинозависимой регуляции силы сокращения ослабевает, несмотря на сохранение величин силы и жесткости вблизи контрольных значений. Такие различия ремоделирования предсердий при пароксизмальных нарушениях ритма создают субстрат для нарушений насосной функции сердца.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания ИИФ УрО РАН № 122022200089-4.*

### МЕХАНОЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ В ИШЕМИЗИРОВАННОМ СЕРДЦЕ СВИНЕЙ

Груббэ М. Е.<sup>1,2\*</sup>, Берникова О. Г.<sup>1,2</sup>, Овечкин А. О.<sup>1,2</sup>, Поселянинов А. С.<sup>1</sup>, Цветкова А. С.<sup>1</sup>, Хоменко П. В.<sup>1</sup>, Балакина-Викулова Н. А.<sup>2</sup>, Кацнельсон Л. Б.<sup>2</sup>, Курсанов А. Г.<sup>2</sup>, Мангилева Д. В.<sup>2</sup>, Азаров Я. Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

<sup>2</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

\*e-mail: grubbe.me@gmail.com

Механическая стимуляция влияет на электрические процессы в миокарде и может приводить к возникновению аритмий. Ишемия сердца также является мощным аритмогенным фактором. Кроме того, при ишемии возникают дополнительные условия для неоднородного механического взаимодействия на границе между нормальной и ишемизированной областями. Цель данной работы – проверить связь между механическими и электрофизиологическими свойствами миокарда в модели острой ишемии сердца у свиней в разные фазы аритмической активности (1А и 1В).

Работа проведена на 19 анестезированных свиньях (масса тела 30-45 кг, обоего пола). Животных анестезировали зоветилом, ксилазином и пропофолом. Доступ к сердцу осуществляли через среднегрудинный разрез. Для моделирования ишемии лигатуру накладывали на левую переднюю нисходящую артерию непосредственно дистальнее отхождения первой диагональной ветви. Для регистрации эпикардиальных электрограмм на переднюю поверхность была наложена электродная сетка (56 электродов). В каждом эпикардиальном отведении определяли время активации ( $dV/dt \min$  в течение QRS-комплекса), время окончания реполяризации ( $dV/dt \max$  в течение Т-волны). Механические параметры регистрировали на камеру Optonics CP70-1-M/C-1000 (разрешение 1280 x 1024 пикселя, формат 8 bits, mono, частота съемки 500 кадров/сек, число кадров в одной записи 20000, что соответствует 40 сек реального времени). Видеорегистрация производилась синхронно с записью электрограмм. После экспериментов сердце прокрашивали через коронарные артерии 1 % раствором Evans Blue dye для определения перфузируемых и неперфузируемых зон.

На видеозаписи были установлены временные границы систолы и диастолы, после чего были определены локальные деформации в соответствии с фазами сердечного цикла. Измерения механических характеристик (модуль и направление вектора деформации в период сокращения) были выполнены в окрестностях точек отведения электрического потенциала, для которых, в свою очередь, были определены пространственно-временные параметры процессов деполяризации и реполяризации желудочков сердца (время активации, длительность, время окончания и дисперсия реполяризации). Были протестированы корреляции между вышеперечисленными параметрами в исходном состоянии и на протяжении эпизода ишемии, в том числе в фазы аритмической активности 1А и 1В.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-14-00226.*

## ПОСТРОЕНИЕ ЦИФРОВОГО АТЛАСА АНАТОМИИ СЕРДЦА С ПОМОЩЬЮ НЕЙРОННОЙ СЕТИ

Дордюк В. Д.<sup>1,2,\*</sup>, Ушенин К. С.<sup>1,2</sup>, Джигиль М. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет, г. Екатеринбург

\*e-mail: Vladislav.Dordiuk@urfu.me

Цифровой атлас анатомии – это коллекция геометрических моделей, которые представляют собой органы или части органов. Он основывается на данных реальных пациентов и дополняется виртуальными моделями, сгенерированными с использованием численных методов. Атласы востребованы в вычислительной физиологии, особенно в кардиологических и нейрофизиологических приложениях, где они используются целью расширения числа случаев моделирования и измерения изменчивости сложных трехмерных структур. Обычно при создании атласов используется явное представление объектов, например, воксельные модели, облака точек или поверхностные сетки.

В данной работе мы предлагаем метод генерации цифрового атласа анатомии сердца с использованием неявного представления трехмерных объектов. Наш подход состоит из двух ключевых этапов. На первом этапе воксельные модели сегментированных органов преобразуются в неявную форму с помощью обычного многослойного перцептрона. Данный подход обеспечивает сглаживание модели и уменьшает потребление памяти. На втором этапе используется многослойный перцептрон с регуляризацией Липшица, архитектура которого была предложена работе 2022 года [Liu et al., 2022]. Такая нейронная сеть обеспечивает плавный переход между неявно заданными трехмерными геометриями.

В качестве данных мы используем трехмерные модели сердца, созданные с использованием метода шагающих кубов и сглаживания Таубин на открытом наборе снимков MPT Automated Cardiac Diagnosis Challenge (ACDC) (Bernard et al., 2018). Для проверки алгоритма использовались воксельные модели сердец из трех групп пациентов: пациенты без патологий, пациенты с инфарктом миокарда и пациенты с аномальным правым желудочком сердца.

Лучшие результаты были получены с использованием многослойного перцептрона из восьми скрытых слоев, каждый из которых включает в себя 64 нейрона. Полученная искусственная нейронная сеть позволяет задавать параметры, которые объединяют исходные геометрии в заданных пропорциях для генерации нового трехмерного объекта. На восстановленных моделях сердца заметно, что неявное представление воспроизводит все важные физиологические особенности, такие как толщина стенок и места слияния левого и правого желудочков. Таким образом, нам удалось свести проблему построения анатомического атласа к проблеме интерполяции формы, которая решается с помощью нейронных сетей.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-21-00930.*

## СУПРАСТИН (ХЛОРОПИРАМИН) ВЫЗЫВАЕТ ПРОАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОМ МИОКАРДЕ И ПОТЕНЦИИРУЕТ АДРЕНЕРГИЧЕСКУЮ АВТОМАТИЮ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Егоров Ю. В.\*, Кузьмин В. С., Абрамов А. А., Филатова Т. С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова»

Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: knowledge\_spirit@mail.ru

**Введение.** Рост встречаемости расстройств аллергического типа сопровождается увеличением потребления антигистаминных средств, которые обладают значительным спектром негативных побочных эффектов, включая аритмогенное действие. В работе исследуются механизмы проаритмического действия антигистаминного препарата 1-го поколения хлоропирамина (ХПМ) в суправентрикулярном миокарде.

**Методы.** Использовали тканевые препараты суправентрикулярного миокарда (крысы Wistar, 400±50 г). Одновременную регистрацию потенциала покоя (ПП), потенциалов действия (ПД) в миокарде левого предсердия (ЛП) и дистальном участке ЛВ (ЛВд) осуществляли при помощи техники многоканальных микроэлектродных отведений.

**Результаты.** Под действием ХПМ (200мкг/кг, n=6) потенциал покоя в ЛВ<sub>д</sub> достоверно смещается от -82±1мВ до -64±1мВ, что сопровождается уменьшением амплитуды потенциала действия (АПД) от 100±1мВ до 13±2мВ и возникновением блока проведения волны возбуждения. В предсердии ПП при действии ХПМ не изменяется (-83±2 vs -82±1 мВ) как и АПД (103±2 vs 101±2 мВ). ХПМ достоверно увеличивает длительность ПД (ДПД), на 8±1мс (11±2 %, здесь и далее – относительно контроля) в ЛП, а также уменьшает скорость проведения (СП) волны возбуждения (на 14±1 %).

Адреналин (АД, 1мкМ, n=6) изменяет эффекты ХПМ (200мкг/кг). В ЛВ<sub>д</sub> АД восстанавливает ПП и АПД до -79±3мВ и 84±6мВ, увеличивает ДПД на 69±6 %; при этом восстанавливается проведение волны возбуждения, а СП оказывается сниженной на 8±1 %. АД на фоне ХПМ в ЛВ<sub>д</sub> индуцирует спонтанную активность, которая может быть устойчива к навязываемому ритму (2 из 6 случаев). В предсердии ПП, АПД, ДПД и СП при действии АД не изменяются.

АД концентрации 5мкМ на фоне ХПМ (200мкг/кг, n=6) не изменяет ПП и АД в ЛП и ЛВ<sub>д</sub>; в предсердии ДПД достоверно уменьшается на 17±4 %, в то время как в ЛВ<sub>д</sub> ДПД увеличивается на 100±15 %; СП в ЛП и ЛВ<sub>д</sub> уменьшается на 31±8 и 55±15 %, соответственно. АД на фоне ХПМ в ЛВ<sub>д</sub> индуцировал устойчивую спонтанную активность в 4 случаях из 6-ти. АД в концентрации 10мкМ не приводил к изменениям влияния ХПМ на ПП, АД, ДПД, СП и автоматию как в предсердии, так и в ЛВ<sub>д</sub>.

**Заключение.** Хлоропирамин вызывает изменения биоэлектрической активности в ЛП и ЛВ<sub>д</sub>, способствующие формированию условий для re-entry и фибрилляции предсердий. Адреналин дозозависимо модифицирует проаритмические эффекты ХПМ, что может потенцировать его аритмогенное побочное действие в суправентрикулярном миокарде при чрезмерной симпатической активации.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00189.*

### **ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ БЛОКАДЫ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЦЕНТРАЛЬНОГО НОРАДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ЗВЕНА НА СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ**

Жукова Ю. Д. \*, Курьянова Е. В.

*Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, г. Астрахань*

\*e-mail: iuliya.zhukova@yandex.ru

Анализ сердечного ритма при воздействии на периферические холинорецепторы показал их важный вклад в формирование variability (Курьянова с соавт., 2020). Становится очевидным необходимость изучения динамики ВСР при сочетанном состоянии блокады периферической холинергической системы и центральной норадренергической системы (Sergeeva et al., 2014). Важность такого исследования определяется широким использованием методов анализа ВСР в экспериментальной и клинической практике (Chyzh, 2019).

Регистрация ЭКГ выполнена во втором стандартном отведении на аппаратно-программном комплексе «Варикард» («Рамена», Россия) на 18 половозрелых крысах-самцах, в состоянии спокойного бодрствования, содержащихся в стандартных условиях вивария. Для блокады Н-холинорецепторов в вегетативных узлах внутрибрюшинно вводили гексаметоний (7 мг/кг м. т.), М-ХР – атропин. Норадренергическую систему мозга стимулировали мапротилином (10 мг/кг м. т.), блокировали – нейротоксином DSP-4 (10 мг/кг м. т.). Измерение R-R-интервалов и обработку данных осуществляли в компьютерной программе «ИСКИМ6». Результаты обработаны статистически в программе Statistica 10.0 по критерию U Манна-Уитни.

Введение гексаметония на фоне препаратов центрального действия в отношении большинства показателей идентично и не сильно зависит от потенцирования или блокады НАС. Однако достоверный прирост ЧСС, как и в контроле, наблюдается только на фоне мапротилина (в 1,2 раза, p<0,05). В этой же группе растёт и напряжённость ритма (в 4,2 раза, p<0,05).

Дополнение препаратов атропином уменьшило различия между двумя подгруппами: рост ЧСС и снижение variability продолжились. При сочетанном влиянии ΔX, RMSDD, SDNN и Amo во всех группах приняли близкие значения. При этом на фоне блокады DSP-4 ригидность ритма стала достоверно выше исходного уровня в 4,1 раза (p<0,05).

В картине спектральных характеристик ВСР на фоне мапротилина гексаметоний и атропин вызвали сильное, стойкое снижение общей мощности спектра (в 19,3 раза, p<0,01) и мощности всех типов волн; на фоне DSP-4 снижение было меньше, a%HF и %LF остались на исходном уровне.

Таким образом, сочетание мапротилина и гексаметония приводит к учащению ритма и росту напряжённости. Блокада М-ХР в сочетании с повышенной активностью центральной НАС приводит к более сильному подавлению волн variability. Как показывает анализ, централизация ритма изменяется не существенно, вероятно её снижение вызвано, преимущественно, блокадой М- и Н-ХР в обеих подгруппах.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 14-04-00912.*

### **ВЛИЯНИЕ ИЗБИРАТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ Н1- И Н2-ТИПА НА ПАТТЕРН АКТИВАЦИИ СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА СЕРДЦА КРЫСЫ**

Кархов А. М.<sup>1,\*</sup>, Кузьмин В. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Биологический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

<sup>2</sup>*Лаборатория электрофизиологии сердца института экспериментальной кардиологии НМИЦ Кардиологии им. ак. Е. И. Чазова, г. Москва*

\*e-mail: akarchoff@gmail.com

**Введение.** Известно, что тучные клетки присутствуют в доминантном ритмоводителе сердца – синоатриальном узле (САУ). Основным медиатором тучных клеток является гистамин. Преобладающими типами гистаминовых рецепторов в сердце являются Н1 и Н2 из четырех известных. В данной работе исследуется влияние агонистов гистаминовых рецепторов Н1 и Н2 на пейсмекерную активность САУ.

**Методы.** Использовали изолированные тканевые препараты, включающие САУ и участки предсердного миокарда, полученные от крыс стока Wistar ( $300 \pm 25$  г). Для выявления эффектов активации гистаминовых рецепторов на пространственно-временные характеристики (паттерн) активации САУ использовали метод имиджинга, основанный на применении потенциалчувствительного зонда di-4-ANEPPS. На основе оптических сигналов рассчитывали частоту спонтанных потенциалов действия (чСПД), реконструировали изохронные карты активации САУ, для определения площади зоны первичной активации ( $S_{ЗПА}$ ), положения точки первичной активации (ТПА).

**Результаты.** Гистамин в концентрации 10 мкМ на третью минуту воздействия на препарат САУ вызывает незначительное увеличение чСПД (от  $205,2 \pm 51,0$  возб/мин до  $223,6 \pm 60,5$  возб/мин) и нарушения ритмической активности, увеличение  $S_{ЗПА}$  (от  $0,376 \pm 0,211$  мм<sup>2</sup> до  $0,621 \pm 0,306$  мм<sup>2</sup>,  $n=9$ ,  $p < 0,05$ ) при минимальном смещении ТПА ( $0,320 \pm 0,177$  мм,  $n=9$ ).

Агонист H2-рецепторов димаприт в концентрации 10 мкМ на третью минуту воздействия приводил к осцилляциям чСПД ( $251,2 \pm 48,0$  возб/мин,  $n=5$ ) сопровождающимся смещением ТПА (величина смещения  $0,954 \pm 0,346$  мм,  $n=5$ ) и осцилляциями  $S_{ЗПА}$  ( $0,756 \pm 0,378$  мм<sup>2</sup>,  $n=5$ ).

Агонист H1-рецепторов 2-придилэтиламина (10 мкМ) также изменяет площадь ЗПА и локализацию ТПА.

**Заключение.** Гистамин вызывает немедленные и значимые эффекты в САУ. Эти эффекты реализуются посредством гистаминовых рецепторов H1 и H2-типа. Дегрануляция резидентных тучных клеток и высвобождение гистамина может приводить к быстрым изменениям ЧСС за счет влияния на преобладающий подтип гистаминовых рецепторов САУ.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-15-00189.*

### **БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИМПЕДАНС МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ЛЕГКОГО КРЫС ПОСЛЕ ВОСЬМИНЕДЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ТРЕНИРОВОК ПЛАВАНИЕМ И ОТСУТСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК**

Коломеец Н. Л. \*, Ивонин А. Г., Рощевская И. М.

*Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук, г. Сыктывкар*

\*e-mail: kolomeec@frc.komisc.ru

Умеренные физические нагрузки приводят к адаптационным изменениям сердечно-сосудистой и респираторной систем, которые повышают функциональные возможности организма. Прямое измерение электрического импеданса у животных позволяет оценить влияние физических тренировок и их прекращения на структурно-функциональное состояние сердца и легкого.

Нами проведены многочастотные биоимпедансные исследования у крыс, подвергнутых восьминедельному курсу плавания и последующему восьминедельному периоду отсутствия физических нагрузок, и у контрольных животных. Для развития гипертрофии миокарда, вызванной долговременной тренировкой плаванием использовали протокол, модифицированный [Ramasamy et al., 2015] на основе работы Балакумара и Сингха [2006]. Измерения биоимпеданса сердца и легкого были проведены у 7 крыс из опытной и 6 из контрольной групп после курса физических тренировок, у 4 животных из опытной и 5 из контрольной групп после периода отсутствия физических тренировок, под наркозом: уретан в сочетании с зоветилом.

Выявлено значимо меньшее отношение фазовых углов  $\varphi_{10}/\varphi_{100}$  биоэлектрического импеданса легочной ткани при двух частотах электрического тока у крыс после длительных физических нагрузок в сравнение с контрольными животными ( $0,21$  ( $0,18, 0,24$ ) и  $0,28$  ( $0,24, 0,31$ ),  $p=0,006$ ). Не обнаружено значимых различий биоимпеданса миокарда левого желудочка сердца у крыс двух групп после восьми недель плавания.

После восьминедельного периода отсутствия физических нагрузок наблюдали значимо меньшее активное сопротивление  $R_{70}$  биоэлектрического импеданса миокардиальной ткани ( $365,7$  ( $340,6, 383,6$ ) Ом и  $659,1$  ( $452,3, 939,7$ ) Ом,  $p=0,003$ ) у ранее тренированных крыс в сравнении с контрольными. Выявлено значимо большее отношение сопротивлений  $R_{50/100}$  биоэлектрического импеданса легочной ткани ( $1,35$  ( $1,26, 1,52$ ) и  $1,19$  ( $1,13, 1,27$ ),  $p=0,019$ ) при двух частотах электрического тока у детренированных грызунов в сравнении с контрольными.

Значимые межгрупповые различия в отношениях  $\varphi_{10}/\varphi_{100}$  и  $R_{50/100}$  биоэлектрического импеданса легочной ткани у крыс после регулярного длительного плавания могут указывать на структурно-функциональные изменения в легких.

Значимо меньшее сопротивление  $R_{70}$  биоэлектрического импеданса миокардиальной ткани у детренированных крыс в сравнении с контрольными может свидетельствовать о большем объеме жидкости в миокарде, сохранении индуцированного физической нагрузкой ангиогенеза миокарда.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПАРАМЕТРОВ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫСЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ АДРЕНАЛИНА**

Котихина Е. Е.<sup>1\*</sup>, Бельтюкова А. В.<sup>1</sup>, Осипов Г. В.<sup>1</sup>, Мухина И. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,  
г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород

\*e-mail: elharkov@itmm.unn.ru

Изменения частотных и пространственно-временных параметров биоэлектрической активности миокарда наблюдаются при развитии сердечных аритмий и могут быть вызваны действием регуляторных биологически активных веществ организма. Несмотря на то, что эффект адреналина, одного из наиболее важных в регуляции деятельности сердца гормонов, изучен достаточно подробно, развитие электрофизиологических методов позволяет исследовать комплексное изменение параметров возбудимости миокарда под воздействием данного соединения. Как известно, эффект адреналина заключается в увеличении частоты и силы сердечных сокращений. Причиной для образования петли re-enty и развития фибрилляции желудочков, которая может привести к остановке сердца, может стать увеличение частоты сердечных сокращений на фоне снижения электрической проводимости миокарда. Цель работы заключалась в сопоставлении динамики изменений частотных и пространственно-временных характеристик возбудимости миокарда сердца крысы в присутствии адреналина вне контроля регуляторных систем организма. Изолированные сердца белых аутбредных крыс подвергали гравитационной ретроградной перфузии по методу Лангендорфа при постоянном давлении раствором Кребса-Хензелейта (NaCl 118, KCl 4.7, CaCl<sub>2</sub> 2, MgSO<sub>4</sub> 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 20, глюкоза 10 ммоль/л) при температуре 37 °С, давлении 90 см водного столба и барботировании карбогеном. Биоэлектрическая активность сердца регистрировалась с помощью гибких микроэлектродных матриц высокого пространственного разрешения, включающих 36-72 электрода (*Multichannel systems*, Германия) с частотой дискретизации 20 000 Гц, с фильтрацией (1-300 Гц), усилением (50-кратным) и аналого-цифровым преобразованием (16 бит) сигналов. Проводился сравнительный анализ частоты генерации и формы локальных полевых потенциалов, а также скорости распространения волны возбуждения субэпикарда левого желудочка на фоне добавления в перфузионный раствор адреналина (0,5 мг/мл). В результате проведенного исследования было показано, что при воздействии адреналина на фоне увеличения частоты сердечных сокращений также наблюдается увеличение длительности локального полевого потенциала, но скорость распространения возбуждения статистически значимо не изменялась. Таким образом, было показано, что физиологический эффект адреналина в исследуемой концентрации не вызывает угрожающих состояний за счет сохранения нормальной электрической проводимости миокарда при учащении ритма сердечных сокращений.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, проект № 0729-2021-013.*

**ВЛИЯНИЕ ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЙ НА СЕРДЦЕБИЕНИЕ ЭМБРИОНОВ DANIO RERIO**

Крылов В. В.<sup>1,2,\*</sup>, Мачихин А. С.<sup>1</sup>, Сизов Д. А.<sup>2</sup>, Гурьева А. В.<sup>1</sup>, Сизова А. А.<sup>1,2</sup>, Жданова С. М.<sup>2</sup>, Чугунов В. К.<sup>2</sup>,  
Бурлаков А. Б.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Институт биологии внутренних вод им. И. Д. Папанина РАН, г. Борок

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: kryloff@ibiw.ru

Магнитная среда может влиять на работу сердечно-сосудистой системы. Сообщалось, что низкочастотные и постоянные магнитные поля влияют на гемодинамику, частоту сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма у животных и человека. Более того, последние данные свидетельствуют о влиянии магнитных полей на циркадные ритмы физиологических процессов. Влияние магнитной среды на работу сердца в раннем развитии изучено недостаточно. Мы использовали прозрачные эмбрионы рыбок данио для оценки влияния гипوماгнитного поля на характеристики функционирования сердца с использованием неинвазивного оптического подхода, основанного на оценке сигнала фотоплетизмограммы. Эмбрионы подвергались воздействию геомагнитного поля и гипوماгнитных условий со 2-го по 116-й час после оплодотворения (ч.п.о.) при цикле 16 ч свет/8 ч темнота или при постоянном освещении. Воздействие гипوماгнитного поля на эмбрионы в обоих режимах освещения приводило к повышению смертности эмбрионов, появлению аномальных фенотипов и значимому увеличению частоты сердечных сокращений. Разница между максимальным и минимальным интервалами сердечных сокращений, отношение максимального и минимального интервалов и коэффициент вариации частоты сердечных сокращений увеличивались у эмбрионов, находившихся в гипوماгнитных условиях при постоянном освещении с 96 по 116 ч.п.о. Динамика изменения частоты сердечных сокращений имела циркадную ритмичность во всех исследуемых группах, за исключением данио, подвергавшихся воздействию гипوماгнитных условий при постоянном освещении. Результаты демонстрируют

важность естественного магнитного фона для раннего развития сердечно-сосудистой системы. Обсуждаются возможные механизмы наблюдаемых эффектов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-49-08012.*

### **ОЦЕНКА УРОВНЯ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ДЛЯ ЛИЦ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОВ ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ МОЗГА**

Мамбетакунова Р. К. \*, Джунусова Г. С.

*Институт горной физиологии и медицины Национальной академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

\*e-mail: raushan\_73@bk.ru

**Введение.** В норме сердце бьется регулярно и скоординировано благодаря электрическим импульсам, генерирующимся и распространяющимся миоцитами сердца, которые запускают последовательное и организованное сокращение миокарда. При нарушении сердечного ритма происходит нарушение частоты (замедление или ускорение ритма), ритмичности, т. е. нарушение последовательности электрического возбуждения в проводящей системе сердца. Частота сердечных сокращений регулируется вегетативной нервной системой, которая в свою очередь состоит из симпатического отдела, который через сеть нервов увеличивает частоту сердечных сокращений и парасимпатического отдела, который с помощью блуждающего нерва снижает частоту сердечных сокращений. В покое у взрослых частота сердечных сокращений составляет от 60 до 100 ударов в минуту. При нарушениях ритма частота сердечных сокращений неадекватно возрастает или снижается, становится нерегулярным.

**Цель работы:** расчетным методом проанализировать и оценить уровень и длительность физической нагрузки для лиц с нарушениями ритма сердца в зависимости от типов центральных механизмов регуляции мозга.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 389 пациентов (98 женщин, 290 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет) из разных регионов Кыргызстана. Проанализированы данные электрокардиограммы, эхокардиограммы, велоэргометрической пробы, которые позволяют прогнозировать уровень физические нагрузки для лиц с функциональными нарушениями ритма сердца. Чем ниже объем функциональных резервов организма и выше уровень нервно-эмоционального напряжения, тем функциональная нагрузка на организм должна быть строго дозированной. Высокий уровень функциональных резервов организма и низкий уровень нервно-эмоционального напряжения позволяют подобрать оптимальные функциональные нагрузки на организм горцев. Тип центральных механизмов регуляции мозга определяет базовые ритмические характеристики сердечно-сосудистой системы горцев, а, следовательно, и достаточность адаптивных резервов организма.

### **ОЦЕНКА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ САМОК КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

Мячина Т. А.<sup>1\*</sup>, Бутова К. А.<sup>1</sup>, Симонова Р. А.<sup>1</sup>, Кочурова А. М.<sup>1</sup>, Копылова Г. В.<sup>1</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>, Хохлова А. Д.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург*

<sup>2</sup> *Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург*

\*e-mail: myachina.93@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее распространенных аритмий, характеризующаяся высокими показателями заболеваемости и смертности. Женщины с ФП в отличие от мужчин имеют более выраженные симптомы и более высокий риск инсульта и смерти.

Работа направлена на изучение изменений сократительной активности миокарда левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий на клеточном и молекулярном уровнях их организации при пароксизмальной форме ФП у самок крыс.

Эксперименты выполнены на самках крыс Вистар возрастом 24-26 недель в соответствии с Директивой 2010/63/EU. Пароксизмы ФП были инициированы внутривенным введением раствора ACh-CaCl<sub>2</sub> в дозе 1.3 мл/кг веса в течение 7 дней (Lv et al., 2019). Для выявления пароксизмов регистрировалась ЭКГ (ECG300G-VET, Китай).

Через неделю после окончания инъекций одиночные кардиомиоциты из ЛП и ПП получали методом ретроградной перфузии изолированного сердца по Лангендорфу с авторскими модификациями (Butova et al., 2021). Динамику укорочений саркомеров измеряли с помощью программно-аппаратного комплекса MCSYS-02 (IonOptix, США). Изменения концентрации цитозольного Ca<sup>2+</sup> ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) регистрировали при помощи системы лазерной сканирующей конфокальной микроскопии (LSM-710, Carl Zeiss, Германия) и Ca<sup>2+</sup>-чувствительного флуорофора Fluo 8-AM (AAT Bioquest, Inc., США). Измерения выполнялись при 36±1 °C и частоте электрической стимуляции 1 Гц.

Актин-миозиновое взаимодействие изучали на изолированных белках в *in vitro* подвижной системе. Степень фосфорилирования белков определялась гель-электрофорезом с окрашиванием Pro-Q Diamond и SYPRO Ruby (Thermo Fisher Scientific).

При ФП конечно-диастолическая длина саркомеров уменьшилась для кардиомиоцитов ПП, а амплитуда укорочения

чения саркомеров уменьшилась для ЛП в сравнении с контролем. Максимальная скорость расслабления саркомеров снизилась в ЛП, но не в ПП. Отмечено увеличение амплитуды изменения  $[Ca^{2+}]_i$  в кардиомиоцитах ПП. При ФП время достижения пика  $[Ca^{2+}]_i$  увеличилось для обоих предсердий, а время достижения 50 % спада  $[Ca^{2+}]_i$  уменьшилось только для ЛП.

При ФП наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии бета-изоформы тяжелой цепи миозина в ЛП. Степень фосфорилирования ТnТ уменьшилась в ЛП, а степень фосфорилирования регуляторной легкой цепи миозина увеличилась в ПП, что может указывать на компенсацию снижения сократительной способности миокарда предсердий.

Таким образом, ФП оказывает большее влияние на сократительную функцию кардиомиоцитов ЛП.

*Эксперименты выполнены на оборудовании ЦКП ИИФ УрО РАН при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-75-10134.*

### **ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ 25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИНА В БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В МОДЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ**

Одношивкина Ю. Г.<sup>1,2,\*</sup>, Петров А. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, г. Казань

\*e-mail: Odnoshivkina\_Y@mail.ru

При вирусной или бактериальной инфекции увеличивается содержание 25-гидроксихолестерин (25-ГХ) – представителя окисленных форм холестерина, что может стимулировать про- и противовоспалительный ответ. Замечено, что развитию атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и диабету предшествует повышение концентрации гидроксихолестерин в плазме. В тоже время, весомый вклад в развитие таких заболеваний, как сердечная недостаточность, диабетическая кардиомиопатия, атеросклероз вносит перестройка бета-адренергической сигнализации в сердце.

Ранее мы обнаружили, что эндогенная аппликация 25-ГХ (1 мкМ) снижала положительную инотропную реакцию предсердий на агонист бета-АР – изопротеренол (10-100 нМ) и ослабляла увеличение амплитуды  $Ca^{2+}$ -транзита и продукцию NO в этих условиях. Частично это депрессантное действие 25-ГХ было связано с подавлением активности бета-1-адренорецепторов (бета-1-АР) за счет усиления сигнализации через бета-3-адренорецепторы (бета-3-АР) и Gi-белок-связанные пути.

В данном исследовании эндогенную продукцию 25-ГХ стимулировали введением ЛПС (2 мг/кг, внутривенно за 12 часов до эксперимента). Целью исследования было оценить инотропную реакцию предсердий на агонист бета-1-АР (добутамин 1-30 мкМ) и бета-2-АР (фенотерол 5-50 мкМ) у мышей, получавших ЛПС по сравнению с контрольными мышами. Регистрацию сократимости (Tissue Bath System) проводили на изолированных предсердиях белых мышей. Характер распределения бета-1-АР и бета-3-АР оценивали с помощью конфокальной микроскопии.

Выявили, что у мышей, получавших ЛПС, инотропная реакция предсердий на добутамин была значительно снижена, в то время как реакция на фенотерол не менялась по сравнению с контрольными мышами. Анализ экспрессии на мембране адренорецепторов выявил снижение доли бета-1-АР и увеличение доли бета-3-АР после введения ЛПС. В контрольных препаратах происходили аналогичные изменения иммунной экспрессии АР после инкубации с 25-ГХ *ex vivo*. Таким образом, эндогенный 25-ГХ может модулировать изменения бета-АР регуляции в условиях воспаления. В частности, подавление положительной инотропной реакции предсердий может быть опосредованно зависимым от 25-ГХ увеличением бета-3-АР- сигнализации.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00396.*

### **ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ДК ЭКГ В УСЛОВИЯХ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ**

Попова О. В.\* , Носовский А. М., Русанов В. Б.

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: olya.popovaolga2710@yandex.ru

Известно, что сердечнососудистая система достаточно остро реагирует на изменения, происходящие в организме во время космического полета. Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является одной из наиболее известных аналоговых моделей, воспроизводящей перераспределение жидких сред в краниальном направлении в невесомости.

Целью представленного исследования являлся анализ интегральной функции показателей variability сердечного ритма (ВСР) и дисперсионного картирования электрокардиограммы (ДК ЭКГ) в условиях 21-суточного АНОГ.

В ГНЦ РФ – ИМБП РАН на базе уникальной научной установки «Медикотехнический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения» были проведены исследования с участием шести здоровых

мужчин-добровольцев (средний возраст  $31 \pm 4$  года), которые в течение трех недель находились в условиях АНОГ (угол наклона в краниальном направлении  $-6^\circ$ ). Все добровольцы были допущены врачебноэкспертной комиссией к проведению испытаний. Исследования проводились до ( $-5$  сутки), на 1, 10, 20 сутки в АНОГ и после ( $+5$  сутки) с использованием 24-часового холтеровского мониторинга.

Методом кластерного анализа испытуемые были разделены на 2 группы: с преобладанием парасимпатической регуляции ( $n=2$ ) и с преобладанием симпатической регуляции ( $n=4$ ). Используя фрактальную размерность, была построена интегральная функция, и проведен корреляционный анализ по показателям ВСР и ДК ЭКГ.

В ходе эксперимента было обнаружено, что интегральная функция показателей ВСР у добровольцев с преобладанием парасимпатической регуляции (1 группа) была выше фоновых значений в АНОГ, а на  $+5$  сутки после окончания эксперимента вернулась к исходным. В группе с преобладанием симпатических влияний (2 группа) наблюдалась противоположная динамика. Проведенный корреляционный анализ показателей ВСР и ДК ЭКГ с интегральной функцией показал, что в первой группе наблюдалась отрицательная корреляция показателей ЧСС (уд/мин), мощности LF (%) и G1 (деполяризация правого предсердия) и положительная Mo(мс). Во второй группе наблюдалась отрицательная корреляция показателей G3(деполяризация правого желудочка) и G7(электрическая симметрия желудочков).

Таким образом, испытуемые с преобладанием парасимпатических влияний имели более высокие приспособительные возможности в АНОГ.

*Исследования выполнены в рамках базовой темы РАН 64.1.*

### **ВЛИЯНИЕ ОБЪЁМА ИШЕМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА СВИНЬИ НА ВРЕМЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭКГ**

Поселянинов А. С.<sup>1,2,\*</sup>, Хоменко П. В.<sup>1,2</sup>, Цветкова А. С.<sup>1,2</sup>, Груббэ М. Е.<sup>1,2,3</sup>, Овечкин А. О.<sup>1,2,3</sup>, Берникова О. Г.<sup>1,3</sup>, Азаров Я. Э.<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН, г. Сыктывкар

<sup>2</sup>Медицинский институт Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорочкина, г. Сыктывкар

<sup>3</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>4</sup>Чешский технический университет в Праге, г. Кладно, Чехия

\*e-mail: poselyaninov89@mail.ru

Ишемические изменения на ЭКГ обусловлены электрофизиологическими нарушениями в пораженном миокарде. Роль объема пораженного миокарда в формировании амплитудных характеристик ЭКГ хорошо изучена, однако его значение для формирования временных показателей не ясно. С одной стороны, временные показатели ЭКГ отражают экстремальные значения соответствующих электрофизиологических показателей миокарда, величина которых не связана с объемом поражения. С другой стороны, для того чтобы внутримиекардиальное нарушение отражалось на ЭКГ, необходимо, чтобы оно создавало достаточное электрическое поле, что, в свою очередь, требует определенного объема измененной ткани.

Цель данной работы заключалась в оценке роли объема пораженного миокарда в изменении длительности комплекса QRS и интервала Tpeak-Tend (Tpe) при острой ишемии.

Коронарная окклюзия была вызвана перевязкой левой передней нисходящей коронарной артерии (LAD) на различных уровнях у 28 анестезированных свиней. В ходе 40-минутного периода ишемии регистрировали стандартные ЭКГ в 12 отведениях и внутримиекардиальные электрограммы в 64 отведениях. Локальное время активации (AT) и окончания реполяризации (RT) определяли по  $dV/dt \min$  в течение QRS-комплекса и  $dV/dt \max$  в течение T-волны. Локализацию и размеры зоны ишемии оценивали при посмертном окрашивании (Evans blue).

В течение ишемии было показано увеличение QRS-комплекса и максимального AT со схожей динамикой [B0,208 (95 % CI 0,060-0,356),  $p=0.006$  в линейном регрессионном анализе] с формированием двух пиков на 5-й и 25-й минутах ишемического воздействия. Длительность QRS-комплекса превышала значение максимального AT на всех этапах ишемии ( $p<0.05$ ). Аналогично, параллельно друг другу нарастали длительность Tpe и дисперсия RT [B1,099 (95 % CI 0,764-1,434),  $p<0.001$ ], однако в отличие от показателей деполяризации, длительность ЭКГ интервала Tpe была меньше дисперсии RT ( $p<0.05$ ). В линейном регрессионном анализе длительность QRS-комплекса не зависела от объема ишемического поражения [B  $-0.08$  (95 % CI  $-0,53-0,37$ ),  $p=0.709$ ], в то время как максимальная длительность интервала Tpe (25 минута ишемии) была ассоциирована с объемом ишемизированного миокарда [B0,60 (95 % CI 0,18-1,03),  $p=0.011$ ].

Таким образом, временные параметры деполяризации и реполяризации желудочков сердца по-разному отображают объем пораженного миокарда при острой ишемии.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 18-15-00309.*



**АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ФИБРОЗА В АОРТЕ И СЕРДЦЕ У КРЫС SPRAGUE-DAWLEY И WISTAR ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Пьянков А. А.<sup>1,2,\*</sup>, Агалакова Н. И.<sup>1</sup>, Михайлова Е. В.<sup>1</sup>, Надей О. В.<sup>1</sup>, Ершов И. А.<sup>1</sup>, Галагудза М. М.<sup>3</sup>, Багров А. Я.<sup>4</sup>, Романова И. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*Институт экспериментальной медицины ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

<sup>4</sup>*Padakonn Pharma, Narva, Estonia*

\*e-mail: pyankov.aa@edu.spbstu.ru

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – многофакторное патологическое состояние, приводящее к необратимому снижению функции почек. Этот синдром ежегодно диагностируется у 10-15 % людей по всему миру и в большинстве случаев сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений – уремической кардиомиопатией. Экспериментальное моделирование ХПН является одним из подходов для изучения патофизиологических механизмов развития этого синдрома и поиска новых терапевтических стратегий, направленных на снижения тяжести его течения. Целью исследования было оценить универсальность и эффективность модели 5/6 нефрэктомии (НЭ) для индукции кардиомиопатии и фиброза ткани сердца и аорты у двух родственных линий крыс (Sprague-Dawley и Wistar). На половозрелых самцах крыс проводили субтотальную НЭ слева, а через 2 недели – тотальную НЭ справа. Контролем служили ложно-оперированные (ЛО) крысы. Через 4 недели после второй операции у животных измеряли массу тела и артериальное давление. Животных декапитировали под изофлурановым наркозом, образцы ткани левого желудочка сердца, грудной и абдоминальной аорты замораживали для анализа уровня экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени, анализа уровня белков с помощью иммуноблоттинга; аорту также фиксировали для исследования методами гистохимии и иммуногистохимии.

После НЭ у крыс Sprague-Dawley выявлено значительное повышение систолического АД и гипертрофия левого желудочка сердца. У крыс Wistar степень гипертонии была меньше, а отношение массы левого желудочка к весу тела не изменилось. После НЭ у крыс Sprague-Dawley в аорте выявлено увеличение уровня мРНК коллагена-I ( $p < 0.05$ ), а в сердце – коллагена-IV ( $p < 0.05$ ) по сравнению с ЛО животными, что соответствует и результатам иммуноблоттинга и подтверждается результатами гистохимии и иммуногистохимии. У крыс Wistar не обнаружено достоверных изменений исследованных факторов фиброза как на уровне транскрипции, так и трансляции. Выявленные различия в развитии патологических процессов в тканях животных двух линий свидетельствует о неэффективности применённой схемы НЭ для индукции кардиомиопатии и изучения про-фибротических механизмов у крыс Wistar. Результаты, полученные на крысах Sprague-Dawley, обсуждаются как эффективная модель для исследования возможности и путей фармакологической коррекции кардиомиопатии.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**ПОСТРОЕНИЕ РЕАЛИСТИЧНОЙ ГЕОМЕТРИИ ПОСТИНФАРКТНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В СЕРДЦЕ КРЫСЫ И ТРАНСЛЯЦИЯ НА СЕРДЦЕ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КОМПЬЮТЕРНЫХ СИМУЛЯЦИЯХ**

Рокеах Р. О.<sup>1,2,\*</sup>, Нестерова Т. М.<sup>1,2</sup>, Соловьева О. Э.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург*

<sup>2</sup>*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург*

\*e-mail: roman.rokeakh@yandex.ru

**Введение.** Инфаркт миокарда является одной из главных причин образования смертельно опасных сердечных аритмий. Инфаркт характеризуется образованием в сердечной ткани зоны некроза и окружающей ее пограничной зоной. Возможности терапевтического воздействия на сердце широко изучаются в животных моделях, в частности в крысе. В дополнение к экспериментам используются детализированные видоспецифичные компьютерные модели, которые позволяют воспроизводить активность сердца в толще стенки с высоким временно-пространственным разрешением, и используются для изучения механизмов формирования сердечных аритмий и симуляции клинических интервенций. Такие характеристики как форма размер и расположение постинфарктного повреждения значительно влияют на паттерны активации миокарда. Поэтому возможно использовать реалистичную геометрия постинфарктного рубца для приближения к реальности компьютерных симуляций. Визуализация постинфарктного рубца трудоемка, требует специального дорогостоящего оборудования. Поэтому представляет интерес возможность переноса геометрии рубца с одной анатомической модели сердца на другую.

**Методы.** С помощью подхода популяционного моделирования мы обновили клеточную ионную модель карди-

омиоцитов крысы Gattoni2016, подобрав параметры в соответствии с экспериментальными данными о частотной зависимости длительности потенциала действия. Используя реалистичную анатомическую желудочковую геометрию и ориентацию волокон в сердце крысы, мы построили модель с постинфарктным рубцом.

Постинфарктный рубец был смоделирован как невозбудимое препятствие, окруженное пограничной зоной с измененными свойствами кардиомиоцитов. Реалистичная геометрия постинфарктного повреждения была восстановлена из экспериментальных данных по моделированию ишемии-реперфузии на сердце крысы.

**Результаты.** Построена компьютерная модель электрической активности желудочков сердца крысы с реалистичной геометрией постинфарктного повреждения, на которой были воспроизведены аритмии с различными типами динамики, такими как анатомическое и функциональное риентри. Наблюдаемые характеристики аритмии соответствуют измеренным в эксперименте.

**Выводы.** Разработанная модель может быть использована для исследования аритмии в сердце крысы с повреждением миокарда и изучения возможных аритмогенных эффектов экспериментальных интервенций. Также модель может быть применена для трансляции экспериментальных данных, полученных на физиологических моделях патологии на крысе, в модель сердца человека.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-14-00134.*

### ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ IGF-СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ МОНОКРОТАЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА

Серебряная Д. В.<sup>1\*</sup>, Адашева Д. А.<sup>1</sup>, Артемьева М. М.<sup>1</sup>, Иванова А. Д.<sup>2</sup>, Медведева Н. А.<sup>1</sup>, Катруха А. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, г. Москва

\*e-mail: dariaserebryanaya@gmail.com

Гипертрофия миокарда – это увеличение толщины стенок сердца, вызванное биомеханическим стрессом или недостаточным кровоснабжением. Длительная патологическая гипертрофия миокарда приводит к смерти, поэтому исследование молекулярных механизмов развития гипертрофии является чрезвычайно актуальной задачей. В данной работе использовали монокроталин (МКТ) – индуцированную модель гипертрофии миокарда *in vivo* для изучения роли IGF-системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Инсулиноподобные факторы роста (IGF), связывающие их белки (IGFBP), а также протеазы, расщепляющие IGFBP, участвуют во многих патологических процессах в сердечной ткани. Белок-A плазмы крови, ассоциированный с беременностью (PAPP-A) – матриксная металлопротеаза, содержащая в активном центре ионы цинка. Одним из субстратов PAPP-A является IGFBP-4. PAPP-A зависимый протеолиз IGFBP-4 участвует в патогенезе ряда ССЗ. Таким образом целью настоящей работы являлось исследование роли PAPP-A и IGFBP-4 в развитии гипертрофии миокарда.

В качестве модели использовали первичную культуру кардиомиоцитов, полученную из взрослых крыс контрольной и МКТ-групп. Характеризовали культуры методом иммуноцитохимического окрашивания. Для подтверждения развития гипертрофических изменений, определяли концентрацию маркера гипертрофии натрийуретического пептида В (BNP) методом флуороиммунного анализа (ФИА) “сендвич”-типа. Методом ФИА с использованием пары антител, специфичных к неопитопу, образуемому в результате специфического протеолиза IGFBP-4 под действием PAPP-A, определяли концентрацию N-концевого фрагмента IGFBP-4 в кондиционированной среде кардиомиоцитов обеих групп.

Показали, что кардиомиоциты МКТ-группы имели патологический фенотип, однако демонстрировали выраженную поперечную исчерченность и способность к сокращению, как и кардиомиоциты контрольной группы, что говорит о зрелости сократительных структур в полученных кардиомиоцитах. При МКТ-индуцированной гипертрофии уровень белка BNP в кондиционированной среде, возрастал примерно в 3 раза, что подтверждает развитие патологических изменений в кардиомиоцитах. Было обнаружено, что уровень PAPP-A-специфичного протеолиза IGFBP-4 увеличивался приблизительно в 2 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, в нашей работе впервые показано, что PAPP-A-зависимый протеолиз IGFBP-4 в кардиомиоцитах возрастает при МКТ-индуцированной гипертрофии миокарда *in vivo*.

### СОКРАТИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАРДИОМИОЦИТОВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН И ВЕРХНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ МОРСКИХ СВИНОК

Симонова Р. А.<sup>1\*</sup>, Бутова К. А.<sup>1</sup>, Мячина Т. А.<sup>1</sup>, Хохлова А. Д.<sup>1,2</sup>, Щепкин Д. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, г. Екатеринбург

\*e-mail: raisa.simonova@mail.ru

Кардиомиоциты миокарда легочных и полых вен могут обладать спонтанной активностью и быть источником эктопической и триггерной активности. В связи с этим изучение функции миокарда вен играет важную роль в пони-

мании механизмов развития фибрилляции предсердий. Кардиомиоциты легочных и полых вен пронизывают толщу сосудов, и экстракардиальный миокард отличается по функциональным характеристикам от миокарда предсердий и желудочков (Takahara et al., 2014).

Цель работы состояла в исследовании характеристик сокращения механически активных одиночных кардиомиоцитов легочной вены и верхней полой вены.

Эксперименты выполнены на морских свинках в соответствии с Директивой 2010/63/EU и одобрены Этическим комитетом ИИФ УрО РАН. Одиночные кардиомиоциты из левого и правого предсердий, миокардиальных рукавов легочных вен и верхней полой вены морских свинок были получены методом перфузии по Лангендорфу в сочетании с методом внутрикамерной инъекции (Butova et al., 2021). Для успешной изоляции одиночных кардиомиоцитов из миокардиальных «рукавов» легочных вен и верхней полой вены был осуществлен подбор оптимального времени перфузии и концентраций ферментов. Межклеточный каркас ферментативно расщеплялся коллагеназой II (0.5 мг/мл, Worthington, США) и протеазой XIV (0.05 мг/мл, Sigma-Aldrich, США). Предсердия и миокард легочных вен и верхней полой вены подвергались дополнительным инъекциям раствором с высоким содержанием коллагеназы (0.5 мг/мл, 6-7 мл/мин) в течение 20 минут, после чего процедура получения клеток была аналогична описанной. Готовая суспензия изолированных миоцитов хранилась в HEPES-содержащем буфере Тирод при 22-24 °С и использовалась в течение 6-8 часов.

Измерения сократительной функции изолированных ненагруженных кардиомиоцитов были выполнены при 36-37 °С и частоте электрической стимуляции 1 Гц на специализированном оборудовании (IonOptix Corporation, USA).

Выявлено, что время 50 % расслабления саркомеров кардиомиоцитов верхней полой вены было больше, чем у кардиомиоцитов правого предсердия, в то время как существенных различий между характеристика легочных вен и левого предсердия обнаружено не было.

Таким образом, временные характеристики сокращения венозных кардиомиоцитов отличаются от предсердных кардиомиоцитов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-24-00356.*

## **ВЛИЯНИЯ СЕРТОНИНА И ДОФАМИНА НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА НЕЛИНЕЙНЫХ КРЫС**

Ступин В. О. \*, Трясучев А. В., Курьянова Е. В.

*Астраханский государственный университет им. В. Н. Татищева, г. Астрахань*

\*e-mail: neverforgettoday@bk.ru

Серотонин и дофамин являются регуляторными моноаминами в ЦНС и на периферии, способны влиять на выделение других медиаторов (Kaуa et al., 2003; Garcia-Pedraza et al., 2018), на сокращение сердца и изменение кровяного давления (Билалова и соавт., 2013). Однако специфика изменений системной реакции на стресс при введении экзогенных моноаминов изучена недостаточно. Поэтому цель работы – изучить влияние серотонина и дофамина на изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР) крыс в ходе острого стресса.

Исследования проведены на 36 самцах нелинейных крыс, которым однократно внутрибрюшинно вводили серотонин (200 мкг/кг) или дофамин (60 мкг/кг), контрольным крысам – физиологический раствор (1 мл/кг). Затем животных вводили в состояние острого стресса, комбинируя иммобилизацию в пенале с электрокожным раздражением хвоста по стохастической схеме (Самохвалова, 1998). ЭКГ регистрировали на аппаратно-программном комплексе «Варикард», ВСР анализировали в программе «ИСКИМ6» (Рамена, Россия). Рассчитывали ЧСС (уд./мин), индекс напряжения (ИН, отн. ед.), абсолютную мощность волн HF, LF, VLF (мс<sup>2</sup>), индекс централизации (IC, отн. ед.). Статистическую обработку проводили в программе Statistica.12.

У контрольных животных стресс вызвал резкую тахикардию (400-450 уд./мин), тренд к снижению HF- волн, нарастание LF- и особенно VLF-волн (на 78-118 %,  $p < 0,05$ ), повышение IC в 2 раза ( $p < 0,1$ ). На фоне серотонина ЧСС при стрессе была ниже 400 уд./мин, прослеживалось усиление HF-волн, особенно на 15-й мин ( $p < 0,05$ ), и тренды к ослаблению LF- и VLF-волн. IC снизился в начале стресса ( $p < 0,05$ ) и оставался ниже контрольного. После введения дофамина стресс вначале вызвал сильный рост ЧСС (на 49 %,  $p < 0,001$ ), но затем тахикардия стала слабее (360-340 уд./мин,  $p < 0,05$ ). ИН вначале стресса превысил 100 отн. ед. ( $p < 0,05$ ), что выше контрольного ( $p < 0,01$ ), из-за снижения мощности всех волн спектра на 43-83 % ( $p < 0,05$ ). Затем мощность HF- волн стала даже выше исходной, LF- и VLF- волн – восстановилась, но значимого прироста низкочастотных волн не произошло. IC оставался в пределах 0,6-1 отн. ед.

Таким образом, серотонин и дофамин способны уменьшить стресс-индуцированные изменения ритма сердца, ослабить тахикардию и вовлеченность надсегментарных структур в регуляцию ритма при стрессе. Однако дофамин может усиливать реакцию на начальном этапе стресса, что повышает риск нарушений работы сердца. Серотонин оказывает стресс-лимитирующее действие на всех этапах развития стресса.

**РОЛЬ ГЕНОВ *CHRM3*, *ADAMTS10* И *PLCB1* В ПАТОГЕНЕЗЕ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ  
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

Филатова Е. В.<sup>1\*</sup>, Класс А. Л.<sup>1</sup>, Власов И. Н.<sup>1</sup>, Салагаев Г. И.<sup>2</sup>, Шадрин М. И.<sup>1</sup>, Лысенко А. В.<sup>2</sup>,  
Сломинский П. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Курчатовский комплекс НБИКС-природоподобных технологий Национального исследовательского центра  
«Курчатовский институт», г. Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени  
академика Б. В. Петровского», г. Москва

\*e-mail: filatovaev.img@yandex.ru

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из наиболее распространенных и сложных в изучении и терапии патологий миокарда. Для неё характерна выраженная гипертрофия левого желудочка, интерстициальный фиброз и обструкция выносящего тракта, однако степень тяжести клинических проявлений может очень сильно варьировать и слабо коррелирует с полом, возрастом и другими биологическими параметрами. Несмотря на то, что ГКМП общепринято считается наследственным заболеванием, показано, что в 61 % случаев пациенты не имеют явного семейного анамнеза ГКМП, а для 40 % из них не выявлены генетические причины патологии. Более того, точные молекулярные механизмы патогенеза данного заболевания остаются до конца не выясненными. Таким образом, представляет интерес выявление отличий в молекулярно-генетических механизмах патогенеза в группах пациентов с наличием и отсутствием случаев ГКМП в семейном анамнезе. Ранее нами в результате биоинформатического анализа данных полнотранскриптомного секвенирования были выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены в группах пациентов, разделенных по параметру «наличие семейной истории ГКМП». В связи с этим, целью данного исследования было изучение особенностей экспрессии этих генов у пациентов с семейной формой ГКМП и пациентов без семейной истории заболевания.

В данное исследование были включены образцы миокарда от пациентов с тяжелой формой ГКМП и пациентов с различными патологиями сердца негипертрофического характера (миксоматозные изменения клапанов сердца, ИБС и др.), требовавшие хирургического лечения. При создании выборки учитывались следующие критерии: возраст, пол, индекс массы тела, наличие кровных родственников с подтвержденным диагнозом ГКМП, семейные случаи внезапной сердечной смерти (ВСС) и др. В настоящей работе был проведен анализ относительных уровней экспрессии генов *CHRM3*, *ADAMTS10*, *PLCB1* методом ОТ-ПЦР в группах с наличием и отсутствием случаев ГКМП в семейном анамнезе и пациентов с различными патологиями сердца негипертрофического характера. Согласно литературным данным изменения в экспрессии *CHRM3* и *PLCB1* могут быть отражением роли молекулярных компенсаторных механизмов кардиопротекции в патогенезе гипертрофии. Таким образом, подтверждение различий в молекулярных механизмах патогенеза ГКМП у пациентов с семейной и несемейной формами патологии может способствовать расширению знаний о молекулярных механизмах патогенеза ГКМП и изменению терапевтических подходов с учетом семейного бэкграунда.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00243.

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕОМЕТРИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА  
В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Чумарная Т. В.<sup>1\*</sup>, Рокеах Р. О.<sup>1</sup>, Зубарев С. В.<sup>1,2</sup>, Михайлов С. П.<sup>3</sup>, Соловьева О. Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург

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

<sup>3</sup>Свердловская областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург

\*e-mail: chumarnaya@gmail.com

Функциональная геометрия левого желудочка сердца (ФГЛЖ) – динамическое изменение геометрии ЛЖ в течение сократительного цикла. В числе характеристик функциональной геометрии – показатели сложности формы и неоднородности движения стенки ЛЖ, обусловленной собственными свойствами миокарда, наличием структурных нарушений (фиброз, постинфарктные рубцы), а также характером геометрического ремоделирования формы ЛЖ при патологии.

Методы. На базе ГБУЗ СО СОКБ № 1 и ФГБУ «НИМЦ им. Алмазова» собраны данные здоровых добровольцев без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (контроль); и пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) до и после сердечной ресинхронизационной терапии (СРТ). Для оценки ФГЛЖ использовались эхокардиографические изображения, полученные в апикальных позициях в течение сердечного цикла.

Результаты. Во всех рассматриваемых группах выявлена существенная отрицательная корреляционная связь между глобальной фракцией выброса и степенью неоднородности движения стенки ЛЖ, указывая что пространственно-временная неоднородность региональной кинетики стенки ЛЖ является важным детерминантом насосной и сократительной функции сердца.

Характеристики ФГЛЖ сердца у больных ХСН до СРТ существенно отличаются от контроля. На фоне зна-

чительного снижения глобальной фракции выброса наблюдается снижение всех региональных фракций выброса и временная дискоординация кинетики сегментов стенки левого желудочка, при этом индексы пространственной и временной неоднородности оказались существенно выше контрольных.

ФГЛЖ больных ХСН заметно восстанавливается после СРТ параллельно с восстановлением гемодинамики.

Выводы. Показано, что у больных ХСН не только нарушается сократительная функция миокарда, но и ФГЛЖ. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют, что существенное восстановление центральной гемодинамики у больных ХСН может быть достигнуто, в том числе, за счет восстановления ФГЛЖ вследствие ре-координации движения стенок желудочков при синхронизации возбуждения.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-14-00134.*

## **Симпозиум Актуальные проблемы гипоксии: физиологические и медицинские аспекты**

*(Симпозиум проводится при поддержке НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология – персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” из средств гранта в форме субсидии по соглашению № 075-15-2022-303 от 21.04.2022 г).*

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОДХОДОВ ГИПОКСИИ И ГИПЕРОКСИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Егоров Е. \*

*Institut für präventive und adjuvante Medizin, Berlin, Germany*

\*e-mail: marketing@oxyterra.ru

Профилактика, лечение и реабилитация нейродегенеративных заболеваний являются важной задачей в современном стареющем обществе. Эта проблема затрагивает каждого из нас и требует эффективных и безопасных методов профилактики и лечения. Несмотря на перспективность фармакологических и генетических подходов, они достигли лишь умеренных успехов, а их побочные эффекты еще не до конца изучены. Поэтому растет потребность в естественных, физических методах.

Одним из таких методов является интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ). При этом методе тренировки концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе временно снижается, чтобы вызвать определенные защитные физиологические реакции. Исследования показали, что ИГТ может стимулировать нейропластические процессы в головном мозге, которые важны для регенерации и восстановления нервных клеток. Она также способствует образованию новых кровеносных сосудов в мозге и улучшает кровоснабжение ткани. Кроме того, ИГТ увеличивает выработку нейротрофических факторов, которые отвечают за выживание и рост нервных клеток.

В связи с этим ИГТ является перспективным методом профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и инсульт. Он дает возможность естественным образом и без особого риска укреплять и защищать здоровье мозга.

ИГТ имеет потенциал для использования в качестве дополнительной терапии при лечении нейродегенеративных заболеваний. Она может помочь поддержать регенеративные процессы в мозге и укрепить его здоровье.

### **ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ОТ КОМПЛЕКСА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ НА ПРИМЕРЕ НЫРЯТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА**

Баранова Т. И.<sup>1\*</sup>, Землянухина Т. А.<sup>1</sup>, Берлов Д. Н.<sup>3</sup>, Глотов О. С.<sup>2,4</sup>, Глотов А. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*Российский Государственный Педагогический Университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург*

<sup>4</sup>*Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: tatiyana.baranova@spbu.ru

Нырятельный рефлекс является адаптивным кислород сберегающим механизмом, реализация которого сопровождается апноэ, развитием рефлекторной брадикардии, периферической вазоконстрикцией, избирательным перераспределением кровотока к уязвимым к недостатку кислорода органам, таким как мозг, сердце и легкие. Рефлективное симпатическое сужение резистивных сосудов реализуется через ADRA1A. На реализацию констрикции сосудов влияет также активность ADRB2-рецепторы, брадикининовые и ангиотензиновые рецепторы. Показано, что SNP ADRA1A (p.Arg347Cys; rs1048101) связан с изменениями тонуса стенок сосудов. Показано, что аллель Cys347 регулирует систолическое кровяное давление.

Цель работы: оценить, влияние полиморфизма ADRA1A на сосудистые реакции у мужчин и женщин при реа-

лизации нырительного рефлекса. Исследование проведено на неподготовленных к нырянию мужчинах (n=52) и женщинах (n=50) в возрасте от 18 до 25 лет. Сосудистые реакции и кровоток исследовали методом интегральной реографии и реографии легочной артерии. Периферическое кровообращение регистрировали методом плетизмографии. Полиморфизм гена ADRA1A (p.Arg347Cys; rs1048101) определяли методом ПЦР-ПДРФ.

Впервые показано рефлекторное снижение во время имитации ныряния тонуса сосудов бассейна легочной артерии. Выявлено, что у женщин вазодилатация выражена больше, что отражается в более высоком кровенаполнении легких. Установлено – полиморфизм гена SNP ADRA1A (p.Arg347Cys; rs1048101) по-разному связан с регуляцией сосудистого тонуса у мужчин и женщин. Выявлено: у женщин с аллелем Arg347 более выражена дилатация сосудов легких, а у женщин с аллелем Cys – самый высокий риск развития легочной гипертензии при нырянии. Можно предположить, что более эффективны рассматриваемые адаптивные реакции у обследуемых женского пола с C/T полиморфизмом ADRA1A гена.

### **ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВКА В МОДЕЛЯХ ДЕПРЕССИИ, ТРЕВОГИ, ИЗОЛЯЦИИ И ОБУЧЕНИЯ У КРЫС**

Баранова К. А. \*, Зенько М. Ю.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: ksentiippa@mail.ru

По оценкам ВОЗ, в развитых странах 70 % населения находится в состоянии постоянного стресса, что приводит к проблемам со здоровьем, и делает особенно актуальными исследования по повышению стрессоустойчивости. Целью данной работы было изучение влияния различных режимов интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) в моделях стресса у грызунов.

В нормобарической гипоксической камере крыс подвергали 5-минутной гипоксии с последующей 15-мин реоксигенацией от 3 до 15 раз в день подряд в течение 3 суток. Исследовано пять режимов ИГТ: 3 цикла в день по 16 % O<sub>2</sub>, 3 по 12 %, 7 по 12 %, 15 по 12 % и 3 по 9 % O<sub>2</sub>. Для развития депрессивноподобной «выученной беспомощности» (ВБ) крыс подвергали неконтролируемым ударам током (1 мА, 60 Гц, 15 с) в течение часа. Для индукции аналога посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) использовали тяжелый травматический стресс (2 ч иммобилизации, 20 мин вынужденного плавания и кратковременное воздействие эфиром) и, через 7 сут, напоминающий триггерный слабый рестресс. В модели стресса социальной изоляции (СИ) грызунов помещали по одному в маленькие клетки на 14 дней. Поведенческую активность и тревожность оценивали в «приподнятом крестообразном лабиринте» и «открытом поле», гормональный статус – по уровню гормона стресса кортикостерона в крови, влияние ИГТ на память и обучение – в лабиринте Барнса (3 дня обучения, 3 дня переучивания, 2 занятия в день).

Установлено, что различные режимы ИГТ в разной степени повышали стрессоустойчивость в моделях тревожно-депрессивных патологий у крыс. В модели ВБ режимы ИГТ 3x9%O<sub>2</sub>, 15 и 7 по 12%O<sub>2</sub> полностью устраняли депрессивные поведенческие симптомы, а патологическую гиперфункцию гормональной ГГНС предотвращал даже слабый 3x16%O<sub>2</sub> режим. В модели ПТСР наибольший анксиолитический эффект проявлялся при максимальном режиме 3x9%O<sub>2</sub>, и только при нем отмечалось стимулирующее влияние на базальную активность ГГНС. Показана возможность использования ИГТ для коррекции некоторых последствий социальной изоляции на двигательную-ориентировочную активность животных. Выявлен выраженный прокогнитивный эффект ИГТ в поисковом лабиринте, все режимы значительно ускоряли обучение, но не влияли на переучивание.

Полученные данные повышают трансляционный потенциал умеренной гипоксии как немедикаментозного метода стимуляции стрессоустойчивости и коррекции постстрессовых расстройств, и свидетельствуют о необходимости изучения проадаптивных механизмов, активируемых наиболее эффективными режимами ИГТ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00781.*

### **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ АНАЭРОБНОГО ГЛИКОЛИЗА**

Вётош А. Н.<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*НГУ физической культуры, спорта и здоровья им. П. Ф. Лесгафта, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: vjotnn@yahoo.com

Депривация по кислороду приводит к изменению энергетического метаболизма клеток Metazoa. При этом в дополнение к теряющему свою эффективность окислительному фосфорилированию добавляется анаэробный гликолиз. В последние 10 лет количество публикаций на эту тему прогрессивно нарастает. Важную роль мастера-регулятора процесса анаэробно-гликолитической адаптации клеток к дефициту кислорода играет цитоплазматический фактор, индуцированный гипоксией (HIF). Он оказывает модулирующее влияние на центральное звено гликолитического переключателя – ферментативную пару лактатдегидрогеназа А + лактатдегидрогеназа Б.

Экспериментальные проверки, выполненные на клинических, в основном онкологических моделях, показали, что в случае медленного, хронического развития гипоксических состояний регуляторный HIF пул выполняет доминирующую роль.

нирующую регуляторную функцию.

Оптимизация тренировочного процесса может опираться на управление значениями мощности, емкости и эффективности анаэробного гликолиза в организме спортсмена. Высокие скорости, с которыми активируются анаэробный гликолиз при субмаксимальных нагрузках, позволяют предполагать наличие в мышечных клетках отличного от HIF пула и более быстрого механизма преодоления кислородного дефицита. В качестве реального кандидата, способного исполнять роль молекулярного антигипоксического механизма быстрого реагирования, может быть предложен околочелюстной пул кислородной чувствительности клетки (Ветош, 2020).

Исследования молекулярных механизмов функционирования и последующей фармакологической и не фармакологической коррекции процессов переключения анаэробного гликолиза широко востребованы в клинической и спортивной практике.

### **ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ HIF-ПРОЛИЛГИДРОКСИЛАЗЫ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ К МОДЕЛИРОВАНИЮ ОСТРОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

Митрошина Е. В.\*, Гавриш М. С., Стрелкова П. Л., Корокозова М. В., Ведунова М. В.

*Институт биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского», г. Нижний Новгород*

\*e-mail: helenmitroshina@gmail.com

Гипоксия-индуцируемые факторы (HIF) являются ключевыми молекулярными регуляторами, которые опосредуют адаптивные реакции клетки на гипоксию. Фактор HIF-1 состоит из двух субъединиц,  $\alpha$  и  $\beta$ .  $\beta$ -субъединица присутствует в клетке конститутивно, а  $\alpha$ -субъединица в условиях нормоксии подвергается расщеплению кислород-чувствительным ферментом HIF-пролилгидроксилазой (PHD).

Мы исследовали влияние блокады PHD, ведущей к стабилизации фактора HIF-1, на устойчивость лабораторных животных к гипоксическому повреждению. В работе было использовано 64 самца мышей линии C57BL/6 возраста 8-12 недель. Ингибитор PHD Roxadustat (MedChemExpress, США) применялся внутривентрикулярно в дозах 5 и 10 мг/кг за 30 минут до моделирования гипоксии. Для моделирования острой гипобарической гипоксии (ОГБГ) животных помещали в герметичную барокамеру, в которой создавали давление 220-240 мм рт. ст., что соответствует высоте 10000 м над уровнем моря. Моделирование гипоксии для каждого животного осуществлялось до второго агонального вдоха, но не более 10 минут.

Показано, что острая гипобарическая гипоксия приводит к гибели 20% животных. Применение Roxadustat в дозе 10 мг/кг снижало смертность животных до 7%. Roxadustat в дозе 5 мг/кг не оказывал влияния на выживаемость животных. Тест «открытое поле» продемонстрировал, что ОГБГ вызывает угнетение двигательной активности (достоверное снижение дистанции, пройденной животными на периферии арены и скорости перемещения животных, а также увеличение времени замирания). Применение ингибитора PHD в обеих исследованных концентрациях позволило частично нивелировать эти изменения. Наибольшую эффективность продемонстрировал ингибитор в дозе 10 мг/кг

Исследование молекулярных механизмов защитного действия ингибирования HIF-пролилгидроксилазы с помощью ПЦР в реальном времени продемонстрировало, что стабилизация HIF-1 приводит к индукции экспрессии мРНК киназы IKK $\beta$ , нейротрофического фактора BDNF и его рецептора TrkB, рецептора глиального нейротрофического фактора GFR $\alpha$ , коннексина 43 и антиапоптотического фактора Bcl2 в тканях коры больших полушарий и гиппокампа. Также важно отметить, что применение Roxadustat вызывало снижение экспрессии киназы Flt4.

Нами показан выраженный нейропротекторный эффект превентивного применения ингибитора PHD Roxadustat при моделировании ОГБГ у мышей линии C57BL/6, проявляющийся в увеличении выживаемости животных и сохранении уровня их ориентировочно-двигательной активности и выявлены возможные молекулярные механизмы данного эффекта.

*Финансовая поддержка: проект государственного задания, код проекта FSWR-2023-0032.*

### **РОЛЬ ЭНДОПЕПТИДАЗЫ НЕПРИЛИЗИНА В ОТВЕТЕ ОРГАНИЗМА НА ГИПОКСИЮ**

Наливаева Н. Н.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>3</sup>*School of Biomedical Sciences, University of Leeds, Leeds, UK*

\*e-mail: natalia.nalivaeva@outlook.com

Эндопептидаза неприлизин (НЕП, ЕС 3.4.24.11), известная также как специфический антиген лейкоцитов (CALLA или CD10), представляет собой мембрано-связанный фермент широкого спектра действия, активный центр которого обращен во внеклеточное пространство. Наиболее высокий уровень экспрессии НЕП наблюдается в ткани почек, где он расщепляет разнообразные циркулирующие пептиды. НЕП принимает участие в регуляции практи-

чески всех систем организма, являясь важным компонентом ренин-ангиотензивной системы, а также в проведении обонятельных стимулов, перцепции боли, реакции на стресс, наркотической и алкогольной зависимости. НЕП также является маркером стволовых клеток и уровень его экспрессии меняется в процессе клеточной дифференциации. Нарушение экспрессии и активности НЕП приводит к развитию многих заболеваний, таких как сердечная недостаточность, рак предстательной железы, ожирение, диабет 2-го типа, иммунодефицит. Поскольку НЕП является основным ферментом, расщепляющим амилоидный пептид А $\beta$ , дефицит его активности приводит к развитию болезни Альцгеймера (БА). Снижение активности НЕП в плазме крови коррелирует со степенью когнитивного дефицита и тяжестью заболевания, а выключение экспрессии его гена приводит к накоплению А $\beta$  в ткани мозга у животных. Важной функцией НЕП является ответ каротидных телец на гипоксию, который регулируется за счет повышения в них ангиогенеза. В свете пандемии COVID-19 и участия НЕП в ренин-ангиотензиновой системе легких, обсуждается его роль в патогенезе вирусной инфекции. Регуляция экспрессии гена НЕП существенным образом зависит от уровня снабжения клеток кислородом, и значительно понижается при гипоксии. Паттерн экспрессии НЕП в структурах мозга в ходе развития также существенно меняется, снижаясь в разных отделах коры и в гиппокампе, при этом ишемии и гипоксии мозга усугубляют эти процессы. Анализ механизмов эпигенетической регуляции экспрессии гена НЕП, показали его важную роль в процессах формирования нейропластичности и когнитивных функций, а также амилоидогенеза А $\beta$  в нервной ткани, включая вклад гипоксии в эти процессы. Имеющиеся данные позволяют направленно модифицировать степень экспрессии НЕП с помощью эпигенетических подходов, что играет важную роль для создания средств профилактики и терапии БА, а также изменения ответа клеток и организма на гипоксию.

### АКТУАЛЬНЫЕ ТРЕНДЫ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ ГИПОКСИИ

Рыбникова Е. А.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: rybnikovaea@infran.ru

Кислород – один из важнейших элементов, обеспечивающих жизнедеятельность организма. Это ключевой компонент аэробного энергетического метаболизма, который снабжает клетки макроэргическими молекулами АТФ. Следовательно, недостаток кислорода – гипоксия – может иметь серьезные негативные последствия и рассматривается как патогенный фактор при многих заболеваниях. С другой стороны, в процессе эволюции живые существа испытывали гипоксию еще на стадии одноклеточных организмов и, как следствие, сформировали эффективные механизмы адаптации к ней, которые являются одними из наиболее филогенетически древних и, вследствие этого, надежных. Эти механизмы запускаются при снижении уровня кислорода и обеспечивают многоуровневую физиологическую компенсацию, позволяющую поддерживать жизнедеятельность в условиях гипоксии. Таким образом, с одной стороны, гипоксия является негативным фактором, вызывающим дефицит энергии и окислительный стресс, а с другой – фактором, запускающим адаптивные реакции. Главный вопрос заключается в том, как провести грань между протективной и повреждающей гипоксией. Это возможно только при детальном понимании событий, происходящих на молекулярном уровне во время развития либо гипоксического повреждения, либо адаптивных реакций. Среди наиболее важных вопросов для исследований на современном этапе можно было бы выделить следующие: разработка надежных физиологических моделей для изучения клеточных процессов, связанных с гипоксией; применение гипоксических воздействий для изучения процессов гипоксической адаптации и дезадаптации; посттранскрипционные процессы как важный фактор, во многом определяющий уровень трансляции клеточных белков в ответ на гипоксию; адаптивные физиологические реакции, включая ремоделирование митохондрий, изменения кардиореспираторной функции, эритропоэза, сужения периферических сосудов и перераспределения кровообращения; долгосрочные негативные последствия для здоровья пренатальной гипоксии и ферроптоза как возможного ключевого механизма повреждения при данном воздействии; баланс между адаптивной и патогенной ролями HIF-1 и его нисходящей гипоксической сигнализацией; терапевтический потенциал гипоксической тренировки и кондиционирования.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00781.*

### ТКАНЕВОЙ МЕТАБОЛИЗМ И СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ В УСЛОВИЯХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ (АНОКСИЯ, СЕРОВОДОРОДНАЯ НАГРУЗКА)

Солдатов А. А.\*, Рычкова В. Н., Кладченко Е. С., Кухарева Т. А., Головина И. В., Богданович Ю. В., Шалагина Н. Е., Кохан А. С.

*Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского РАН, г. Севастополь*

\*e-mail: alekssoldatov@yandex.ru

Нарушение баланса между окислением органического вещества и поступлением кислорода приводит к формированию в водной толще устойчивых во времени редокс-зон с высоким содержанием сероводорода (СВ). К подобным акваториям можно отнести ряд норвежских фиордов, впадину Карьяко, Черное море и др. СВ токсичен для



большинства организмов, использующих аэробный тип дыхания. Это определяется его способностью ингибировать цитохром-с-оксидазу, переводить гемсодержащие белки в сульф-форму, подавлять экспрессию транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxic inducible factor, HIF). При этом многие организмы проявляют выраженную устойчивость к присутствию СВ в воде, природа которой до конца не понятна. К ним можно отнести двустворчатого моллюска *Anadara kagoshimensis* (Tokunaga, 1906). В условиях эксперимента исследовали сочетанное действие аноксии и СВ на особенности течение метаболических процессов в тканях и состояние клеточных систем (гемоциты) у данного вида. Контрольная группа моллюсков содержалась в воде с концентрацией  $O_2$  7,0-7,1 мг л<sup>-1</sup>. Экспериментальная группа подвергалась действию СВ. В воде, где находились моллюски, растворяли  $Na_2S$  до финальной концентрации 6 мгS<sup>2-</sup> л<sup>-1</sup>. Предварительно из воды удаляли  $O_2$ . Это достигалось путем барботажа ее газобразным азотом. Экспозиция—72 ч. Показано, что СВ не оказывал значимого влияние на аденилатную систему тканей моллюска. Это выражалось в сохранении пула аденилатов, величины заряда Аткинсона и поддержании на сравнительно высоком уровне фракции АТФ. При этом отмечали ряд адаптивных перестроек со стороны тканевых оксиредуктаз: рост активности СДГ, подавление активности ЛДГ при сохранении высокоэффективной МДГ. Действие СВ вызывало изменение и функционального состояния клеточных систем анадары (эритроциты гемолимфы). Оно выражалось в увеличении мембранного потенциала митохондрий при одновременном сокращении их числа в клетках, снижении осмотической стойкости эритроцитов на фоне повышения продукции активных форм кислорода. Существенно возрастал средноклеточный объем, что определялось повышением содержания макроцитов. Происходило массовое поступление зернистых включений эритроцитов, содержащих гематин, в гемолимфу моллюска на фоне снижения их числа в эритроидных клетках, что позволяло нейтрализовать СВ. Допускается, что рассмотренная выше совокупность процессов была направлена на адаптацию моллюска к существованию в условиях высоких концентраций СВ.

*Работа выполнена в рамках государственного задания № 121041400077-1.*

#### **АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ К НЕДОСТАТКУ КИСЛОРОДА НА РАЗНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ**

Торшин В. И.\*, Северин А. Е., Старшинов Ю. П., Радыш И. В., Романова О. Л.

*Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, г. Москва*

\*e-mail: torshin@mail.ru

В исследованиях, проводимых на кафедре нормальной физиологии РУДН в течение многих лет, было показано, что гипоксия вызывает каскад приспособительных реакций на всех уровнях биологической организации живых систем. На субклеточном уровне действие гипоксии вызывает адаптивные реакции, заключающиеся в активации процессов обеспечения клетки энергией, а также в предотвращении апоптоза (Ветрова и соавт, 2017). В исследованиях на животных с использованием гистохимических методов установлено, что соотношение РНК/белок является важным показателем при оценке устойчивости организма к гипоксии (Александрова и соавт., 1985). Исследование функциональной активности нервных клеток переживающих срезов мозжечка при действии гипоксии выявило снижения импульсной активности при развитии гипоксии и её нарастание при реоксигенации в виде петли гистерезиса в координатах: импульсная активность—концентрация кислорода в межклеточной среде (Власова и соавт., 2004). Эксперименты, проведенные на модели развития асфиксии у животных, показали, что снижение и восстановление деятельности сердца происходит в большинстве случаев с близкими скоростями изменения ритма сердца, и построение петли гистерезиса в координатах: ЧСС—степень асфиксии демонстрирует получение достаточно близких зависимостей между значениями ЧСС и степенью асфиксии, как при её развитии, так и в период реоксигенации при восстановлении дыхания. В результате обследований методом компьютерной спирометрии коренных жителей высокогорья Памира было установлено, что характер вызванных гипоксической гипоксией симпатикотонических влияний на показатели внешнего дыхания, зависел от того, на какой высоте проживали обследованные и от их возраста. Жизненная емкость легких и показатели проходимости бронхов увеличиваясь у аборигенов высокогорья, проживающих в местностях, расположенных ниже высоты 2500 метров над уровнем моря. У жителей, проживающих на высоте более 2500-3000 метров, эти показатели стабилизировались. С возрастом, начиная с 35-37 лет и старше, эти показатели прогрессивно снижались вплоть до 70 % от возрастной нормы (у 50-55 летних). Таким образом, на всех уровнях организации живых систем действие гипоксии вызывает фазные адаптационные реакции, направленные на нормализацию функциональной активности на клеточном, организменном и популяционном уровнях. При этом, ведущим звеном, управляющим адаптационным процессом и определяющим его эффективность, является центральная нервная система.

**ПОТЕНЦИРОВАНИЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ИНТЕРМИТТИРУЮЩЕЙ ГИПЕРКАПНИИ И ГИПОКСИИ**

Трегуб П. П.<sup>1,2,3</sup>, Куликов В. П.<sup>4</sup>, Малиновская Н. А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый московский государственный университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

\*e-mail: pfiza\_asmu@mail.ru

Актуальной задачей патофизиологии и медицины является разработка эффективных методов профилактики инсульта. Традиционно для этой цели используются гипоксические воздействия (Sazontova et al., 2016; Dzhailova et al., 2018; Jung, Mallet, 2018; Лукьянова, 2019; Lukyanova et al., 2021; Rybnikova et al., 2022). Однако, они мало используются в клинической практике из-за ряда ограничений. В современной литературе появились данные о протекторном потенциале гиперкапнически-гипоксического воздействия при гипоксическом/ишемическом повреждении головного мозга (Zhou et al., 2010; Tao et al., 2013, 2014; Pruumboom, Muskiet, 2018). На основании сходства нейропротекторных механизмов гиперкапнии и гипоксии была сформулирована гипотеза о возможности потенцирования их эффективности при сочетанном воздействии, которая легла в основу ряда экспериментальных исследований.

Эксперименты проведены на моделях *in vitro* и *in vivo* с использованием 590 крыс линии Wistar, 36 мышцах линии BALB-с. Также был выполнен блок клинического исследования с участием пациентов от 3 до 7 лет с детским церебральным параличом (n=42).

По результатам экспериментов было установлено, что механизм нейропротекции при сочетанном воздействии гиперкапнии и гипоксии опосредован повышением клеточной синтетической активности, увеличением содержания GRP-78 и NF-κB, ингибированием апоптоза, повышением содержания клеток с HIF-1α, A1 рецепторами и митоK+ATФ-каналами в области ишемического/гипоксического повреждения и снижением проницаемости ГЭБ. При этом фактор HIF-1α и A1 рецепторы, подвержены преимущественному влиянию гипоксического стимула, а фактор NF-κB и избирательная проницаемость ГЭБ модулируются, главным образом, гиперкапнией.

Впервые показано, что ежедневные гиперкапнически-гипоксические воздействия увеличивают резистентность организма к острой гипоксии пропорционально количеству и длительности сеансов воздействия, а эпизоды реоксигенации не оказывают влияния на резистентность. При этом фармакологическое потенцирование в комбинации с ингибитором АПФ может повышать эффективность респираторных тренировок с интермиттирующей гиперкапнической гипоксией. Клинические результаты работы, демонстрируют, что респираторные тренировки оказывают позитивное влияние на функциональное состояние нервной системы у детей с ДЦП.

Установленные факты создают основу для разработки эффективных методов дыхательных тренировок для повышения неспецифической резистентности организма и формирования толерантности головного мозга к ишемии, а новые данные о механизмах сочетанной эффективности гиперкапнии и гипоксии – для разработки метода фармакологического потенцирования нейропротекторной эффективности гиперкапнической гипоксии.

---

**Постерная секция: Актуальные проблемы гипоксии: физиологические и медицинские аспекты**

**ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ГАМК-ТРАНСПОРТЕРОВ НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКИХ КИСЛОРОДНЫХ СУДОРОГ**

Алексеева О. С.\* , Демченко И. Т.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург

\*e-mail: osa72@inbox.ru

Гипербарический кислород (ГБО<sub>2</sub>) подавляет ГАМК-ергическую нейротрансмиссию в мозге, что может приводить к развитию судорожного синдрома, известного как «кислородная эпилепсия». Причиной угнетения тормозной нейротрансмиссии является ингибирование ферментативной активности глутаматдекарбоксилазы, приводящее к снижению синтеза ГАМК. Дефицит ГАМК-ергической передачи, возникающий за счет снижения уровня синаптического ГАМК, может быть компенсирован путем увеличения доступности медиатора к синаптическим и внесинаптическим ГАМК-рецепторам путем ингибирования нейрональных и глиальных ГАМК-транспортеров (GAT). Известны четыре различных транспортера ГАМК: GAT-1, GAT-2, GAT-3 и транспортер бетаина/ГАМК типа 1 (BGT-1). В настоящем исследовании проводилась сравнительная оценка противосудорожного действия тиагабина, ингибитора GAT-1,

и SNAP 5114, ингибитора GAT-2/3.

Предварительно наркотизированным крысам линии Wistar в мозг вживляли металлическую канюлю и оценивали противосудорожные эффекты препаратов после их введения в латеральный мозговой желудочек за 30 мин до начала гипербарической кислородной экспозиции с давлением 5 АТА. В отдельных опытах измеряли концентрацию ГАМК в стриатуме крыс при дыхании кислородом под давлением 5 АТА после ингибирования GAT с помощью тиагабина или SNAP 5114. В ходе исследования было установлено, что ингибирование ГАМК-транспортеров GAT-1 или GAT-2/3 предотвращало развитие «кислородной эпилепсии» у крыс, а среди двух используемых ингибиторов, тиагабин оказался более эффективным по сравнению со SNAP 5114. Совместное использование тиагабина и SNAP 5114 вызывало аддитивный противосудорожный эффект. Кроме того, было показано, что кислородные судороги появлялись при снижении ГАМК в головном мозге на 30-40 % от исходного уровня, а ингибирование ГАМК-транспортеров с помощью тиагабина увеличивало содержание внеклеточного ГАМК в 2.9 раза и в 1.7 раза при использовании SNAP 5114.

Таким образом, было показано, что ингибирование ГАМК-транспортеров GAT-1 или GAT-2/3 позволяет повысить внеклеточную концентрацию ГАМК до уровня, достаточного для восстановления тормозной нейротрансдукции, нарушенной в условиях действия повышенного давления кислорода, и тем самым предотвратить развитие гипербарических кислородных судорог.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00539.*

### **ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА НАЧАЛЬНУЮ ЖЕЛУДОЧКОВУЮ АКТИВНОСТЬ СЕРДЦА**

Заменина Е. В. \*, Рощевская И. М.

*ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар*

\*e-mail: e.mateva@mail.ru

Проблема неинвазивного выявления функциональных изменений электрической активности желудочков сердца при кратковременной гипоксии актуальна, поскольку многие нарушения функции сердца напрямую связаны с развитием кислородной недостаточности. Гипоксия приводит к изменениям электрофизиологических свойств миокарда. Многоканальное поверхностное ЭКГ-картирование является более информативным методом, чем традиционная ЭКГ ввиду большего количества униполярных отведений на поверхности торса и возможности оценить пространственные характеристики электрической активности сердца. Важно исследовать начальную желудочковую активность миокарда в условиях нормобарической гипоксии для выявления начальных изменений процесса активации миокарда, еще не обнаруживаемых на традиционной ЭКГ.

Цель работы – исследование электрической активности сердца в период деполяризации желудочков на поверхности торса человека при воздействии экзогенной нормобарической гипоксической гипоксии.

В обследовании приняли добровольное участие 6 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 22 лет, давших свое письменное согласие на участие в обследовании, которое проводили в соответствии с протоколом биотического комитета ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Гипоксическое воздействие осуществляли экзогенно через лицевую маску в течение 15 минут в условиях нормального атмосферного давления с использованием гипоксической газовой смеси (12.3 % O<sub>2</sub>), полученной при помощи гипоксикатора «Kгöber O<sub>2</sub>» (Германия). В исходном состоянии, на каждой минуте гипоксического воздействия и восстановления (дыхание атмосферным воздухом) у испытуемых исследовали начальную желудочковую активность сердца методом синхронной многоканальной кардиоэлектротопографии. Синхронно с биполярными ЭКГ в отведениях от конечностей регистрировали униполярные ЭКГ от 64 электродов, расположенных равномерно на торсе. Анализировали параметры электрического поля сердца и амплитуды зубца S в отведении V<sub>1</sub> (S<sub>V1</sub>) и R в отведении V<sub>5</sub> (R<sub>V5</sub>).

Кардиоэлектротопографическое исследование деполяризации желудочков сердца практически здоровых людей при воздействии кратковременной экзогенной гипоксии позволило выявить при неизменной длительности деполяризации желудочков и динамики распределения кардиоэлектрических потенциалов, значимое снижение амплитуд максимальных экстремумов электрического поля сердца. Изучение деполяризации миокарда желудочков множественным картированием кардиопотенциалов на поверхности торса человека при гипоксии показало значимую взаимосвязь изменений максимальных амплитуд экстремумов с величиной R<sub>V5</sub>, при отсутствии таковой с S<sub>V1</sub>. На ЭКГ в отведениях от конечностей не выявлено значимых изменений электрической активности сердца в период деполяризации желудочков при гипоксическом воздействии.

## КОРКОВО-ПОДКОРКОВЫЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Иванов А. Б.\*, Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Искандарова Ю. В.

*ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», г. Нальчик*

\*e-mail: abivanov@gambler.ru

Сведения об изменениях биоэлектрической активности мозга у детей при нормобарической гипоксии немногочисленны и весьма противоречивы. Также мало данных об особенностях уровня постоянных потенциалов головного мозга, которые позволяют судить о корково-подкорковых взаимоотношениях и их изменениях у детей при гипоксии. В связи с этим обследовано 95 детей 8-11-лет. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на комплексной отечественной установке «Телепат-103» с компьютерной обработкой результатов. Медленные потенциалы фиксировались с помощью специального компьютерного комплекса для исследования уровня постоянных потенциалов (УПП) и энергозатрат головного мозга «Нейроэнергон». Гипоксические условия создавались аппаратом «Гипоксикатор» фирмы Trade Medical. Выбор содержания кислорода в тестирующей гипоксической смеси (14 % O<sub>2</sub>) основывался на результатах проведенного до комплексного обследования трехступенчатого гипоксического теста. У детей 8-11 лет действие нормобарической гипоксии на головной мозг приводит к возрастанию индекса и амплитуды дельта-колебаний и убыванию числа альфа-волн. Полученные результаты говорят о том, что большое значение имеет не столько усиление кровоснабжения головного мозга при гипоксии, сколько обеспечение мозга достаточным, соответствующим его потребностям, количеством кислорода, а также о роли чувствительности организма к гипоксии. При воздействии нормобарической гипоксии наблюдалось возрастание уровня постоянных потенциалов в исследуемых областях головного мозга. При низких фоновых значениях уровня постоянных потенциалов отмечается возрастание электрической активности при гипоксии. Возрастание медленной электрической активности головного мозга происходит вследствие изменений энергообеспечения головного мозга. Действие кратковременной нормобарической гипоксии сопровождается одновременным возрастанием медленноволновой активности за счет дельта-активности и УПП у детей 8-11 лет. Таким образом, можно говорить о том, что формируется своеобразная картина функциональной активности с одновременными тормозными явлениями в коре, что может являться отражением развития особого состояния центральной нервной системы.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЯТИКРАТНОЙ УМЕРЕННОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ В МОДЕЛИ ДЕПРЕССИИ У КРЫС

Калиткина К. А.<sup>1\*</sup>, Алистратова Ф. И.<sup>1</sup>, Баранова К. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный аграрный университет, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alistraatova@yandex.ru

Современный человек все чаще подвергается действию хронических стрессов, и, депрессии сегодня лидируют, что делает актуальными исследования стресспротекции. Ранее в модели депрессии у крыс было показано, что посткондиционирование трехкратной умеренной гипобарической гипоксией (УГГ), эквивалентной высоте «5 км», обладает выраженным антидепрессивным эффектом, и корректирует все стресс-индуцированные поведенческие и гормональные нарушения (Rybnikova et al., 2022). Целью данной работы было изучение потенциальных антидепрессивных свойств более мягкого, обладающего более высоким трансляционным потенциалом, воздействия, – пятикратной УГГ «3 км».

Для моделирования у лабораторных крыс депрессивноподобного состояния использовали парадигму «выученная беспомощность» (ВБ) удары током (1 мА, 60 Гц, 15 с) в течение часа в случайном порядке в замкнутой камере. Для потенциальной коррекции постстрессорных нарушений применяли пять часовых «3 км подъёмов» в барокамере с интервалом 24 ч. Уровни ориентировочно-исследовательского поведения животных, локомоторной активности и тревожности оценивали в тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт». Базальную и стрессорную активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГТАКС) оценивали по уровню кортикостерона в сыворотке крови.

После неконтролируемого ВБ стресса у крыс развивалось депрессивноподобное состояние со значительным снижением двигательной активности, ростом тревожности и времени иммобилизации, гормональными нарушениями. Посткондиционирование 5хУГГ улучшало локомоторные показатели стрессированных животных в 2 раза, в 2,6 раз увеличивалась их активность, но при этом продолжительность иммобилизации в 4 раза превосходила контроль, что свидетельствует о не полной компенсации влияния стресса. На поведение нестрессированных животных 5хУГГ также оказало позитивный эффект, но привело к смещению кривой стрессорного ответа ГТАКС по типу гиперреактивности, при сохранении базального уровня кортикостерона в крови. Такой тип активации ГТАКС (преждевременно затухающий сверхвыброс гормона на слабый стрессор) характерен для тревожно-депрессивных патологий, в т. ч. ВБ. В группе ВБ+5хУГГ коррекции гормональной гиперреакции не выявлено, как и нормализации высокой базальной активности ГТАКС.

Таким образом, пятикратная УГГ «3 км» обладает недостаточно выраженным антидепрессивным эффектом, и для поиска оптимального режима воздействия необходимы дальнейшие исследования.

*Финансовая поддержка: грант № У-81370/2022.*

### **ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ММСК И УРОВЕНЬ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЛЮКОЗНОЙ ДЕПРИВАЦИИ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ КИСЛОРОДА**

Лобанова М. В.\* , Ратушный А. Ю., Буравкова Л. Б.

*ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: pogodina\_m@mail.ru

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) являются перспективным инструментом клеточной терапии заболеваний ишемического генеза. Особое внимание уделяется повышению устойчивости клеток к неблагоприятным факторам микроокружения, с которыми сталкиваются клетки после трансплантации. Известно, что одним из важнейших регуляторов функционального состояния ММСК является уровень  $O_2$  в среде культивирования.

В данной работе методом проточной цитофлуориметрии была проведена оценка жизнеспособности ММСК при 20 %, 5 %, 1 %  $O_2$  и уменьшении содержания глюкозы в среде до 10 % от контроля на 72 ч. С помощью набора Human Cell Stress Array Kit (R&D Systems, USA) методом dot blot проводилось изучение уровня 26 белков, связанных с ответом на стресс.

Жизнеспособность клеток при 20 %, 5 %, 1 %  $O_2$ , сочетанном действии гипоксии и глюкозной депривации, не различалась и поддерживалась на высоком уровне (93-98 %). Действие глюкозной депривации на ММСК, постоянно культивируемые при 20 %, 5 %, 1 %  $O_2$ , приводило к снижению данного показателя в 2-3 раза при всех используемых концентрациях  $O_2$ .

При исследовании уровня белков в ММСК, в зависимости от типа воздействия, было обнаружено изменение количества ADAMTS1, Phospho-HSP27 (S78/S82), HSP60, HSP70, Thioredoxin-1, SIRT2 и SOD2. В данной работе анализировали уровень белков теплового шока. Было обнаружено одинаковое количество Phospho-HSP27 (S78/S82) и HSP70 в ММСК при постоянном культивировании в условиях 20 %, 5 % и 1 %  $O_2$ . HSP60 при 1 %  $O_2$  не детектировался, а его уровень при 5 % превышал в 2 раза таковой в «нормоксических» клетках. При постоянном культивировании в условиях 20 %, 5 % и 1 %  $O_2$  уменьшение глюкозы способствовало значительному снижению HSP27 (в 2-22 раза) и HSP70 (в 1,5-18 раз), количество HSP60 при 20 %  $O_2$  уменьшилось в 2 раза. При 5 % и 1 % кислорода данный белок не был обнаружен. В условиях глюкозной депривации при действии снижения содержания  $O_2$  с 20 % и 5 % до 1 % на 72 ч наблюдалось значительное увеличение экспрессии всех рассматриваемых белков.

Обнаруженное поддержание жизнеспособности ММСК при действии глюкозной депривации в условиях снижения содержания  $O_2$  с 20 % и 5 % до 1 % на 72 ч позволяет предположить, что в данных условиях протективное действие оказывает в том числе активное увеличение количества рассмотренных белков теплового шока. Это делает гипоксическое прекондиционирование перспективным при рассмотрении методов сохранения жизнеспособности ММСК в условиях неблагоприятного микроокружения.

### **ЭФФЕКТЫ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ**

Михалищина А. С.\* , Загайный Э. Д., Васина Я. В., Глазачев О. С.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: alina.mikhalishchina@gmail.com

Потенцирование когнитивных функций человека нелекарственными стимулами – актуальная проблема психологической физиологии. В этих целях исследованы эффекты физических тренировок (Niedermeier et al., 2020), известен опыт применения курса процедур гипоксического кондиционирования в различных режимах, в частности, у гериатрических пациентов с когнитивными нарушениями, деменцией с регистрацией позитивных сдвигов в специальных клинических тестах, нагрузочной толерантности (Байер с соавт., 2017; Serebrovskaya et al., 2019; Wang et al., 2020). Цель настоящего исследования – оценить влияние однократного гипоксического воздействия в режимах интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) и интервальной гипоксически-гипероксической тренировки (ИГГТ) на когнитивные функции здоровых обследуемых.

В исследовании приняли участие 37 здоровых добровольцев (возраст  $18,1 \pm 0,8$  лет, физическая активность по IPAQ  $20,9 \pm 7$  баллов). Каждый участник прошел по одной процедуре в режимах ИГТ и ИГГТ с интервалом в 7 дней, длительность процедур – 40 мин., дыхание газовой смесью с  $FiO_2 = 0,11$ , длительность гипоксических эпизодов – 4-6 мин. с достижением значений сатурации крови кислородом 82-83 % при развитии тахикардии до 96-98 уд/мин., общее время гипоксической стимуляции – 22-24 мин. До и после процедур проводили оценку функций зрительного внимания (тест соединения цифр, Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)) и гибкости когнитивного мышления (Струп-тест).

Отмечено улучшение показателя скорости обработки информации в тесте ZVT как при ИГТ («до»  $9,89 \pm 1,71$  бит/с, «после»  $10,6 \pm 1,7$  бит/с,  $p=0,001$ ), так и при ИГГТ («до»  $11,1 \pm 1,6$  бит/с, «после»  $11,4 \pm 1,6$  бит/с,  $p=0,04$ ), при этом степень прироста значений после ИГТ была значимо больше, чем при ИГГТ (ИГТ $\Delta$ отн =  $+6,89 \pm 9,95$  %, ИГГТ $\Delta$ отн =  $+2,49 \pm 6,8$  %,  $p=0,04$ ). В то же время, количество допускаемых ошибок в тесте ZVT значимо возросло только после ИГТ и не изменялось после ИГГТ. Значения временной интерференции в тесте Струпа в динамике интервальных гипоксических тренировок в сравниваемых режимах значимо не менялись.

Установлено позитивное влияние интервальной гипоксической стимуляции в режимах ИГТ и ИГГТ на зрительное внимание как базового компонента когнитивных процессов более высокого уровня, что может иметь прикладное значение и обосновывает применение гипоксических экспозиций для тренинга/реабилитации пациентов с когнитивным дефицитом. Будущие исследования в этой области будут направлены на анализ отсроченных эффектов когнитивного потенцирования в курсе процедур ИГТ/ИГГТ.

### **МОДЕЛЬ ГЛУТАМАТНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ: РОЛЬ ЦИКЛОВ ОКСИДА АЗОТА И СУПЕРОКСИДНОГО АНИОН-РАДИКАЛА В ЗАЩИТЕ КЛЕТОК**

Реутов В. П.<sup>1\*</sup>, Сорокина Е. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, г. Москва

\*e-mail: valentinreutov@mail.ru

Глутаматная (Glu) модель инсульта проанализирована с точки зрения развития типового патологического процесса, который, по мнению многих ученых, протекает на фоне нарушения основных регуляторных механизмов. Такой анализ позволяет выявить основные механизмы, ведущие к переходу от нормальных физиологических процессов к развитию общих патологических изменений. В работе анализируется обобщающая концепция развития патологических процессов, согласно которой в основе типового патологического процесса лежат неспецифические нарушения циклических регуляторных процессов, когда одновременно повышается содержание активных форм азота и кислорода. Выход концентраций активных форм азота и кислорода за пределы регуляторных возможностей биохимических антиоксидантных систем приводит к нарушению циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. С точки зрения этой концепции повреждение мембран клеток и субклеточных структур при токсическом воздействии Glu является следствием образования при указанных выше нарушениях высокорекреационного соединения –  $\cdot\text{NO}_2$ , способного участвовать в цепных свободнорадикальных реакциях и окислять основные биохимические компоненты, входящие в состав живых организмов: ДНК/РНК (гуаниновые основания в первую очередь); жирные кислоты (ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов мембран); белки (SH-группы серосодержащих аминокислот и OH-группы тирозиновых остатков белков, с последующим образованием нитротирозина). Эта концепция хорошо согласуется с представлениями Р. Вирхова о том, что любая «болезнь начинается с недостаточности регуляторных механизмов» и представляет собой, прежде всего, «дизрегуляторную патологию» (Г. Н. Крыжановский). Анализ механизмов токсического воздействия Glu- и NO-генерирующих соединений как модели инсульта позволил предложить способы уменьшения повреждающего действия указанных выше веществ, которые можно использовать в клинической практике при лечении ишемических и геморрагических инсультов, кровоизлияний и черепно-мозговых травм.

*Финансовая поддержка: бюджетное финансирование РАН.*

### **ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСЛОЖНЁННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ВНУТРИУТРОБНОГО ПЕРИОДА**

Шихова А. В.<sup>1\*</sup>, Циркин В. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, г. Киров

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Вятский государственный университет, г. Киров

\*e-mail: shikhova.asya@yandex.ru

Факторы раннего дезонтогенеза оказывают влияние на темпы созревания и степень функциональной зрелости коры головного мозга. Механизмы развития касаются как генетических, морфологических изменений в мозге, так и нейрональных, обусловленных изменениями на ЭЭГ. Проблема отложенных проявлений гипоксии пренатального периода остаётся крайне острой и в настоящее время.

В 2020-22 гг. исследовано 15 детей, посещающих ДДУ г. Кирова в возрасте 5-6 лет, для обработки были взяты данные 7 девочек и 5 мальчиков. Из них 9 имели диагностированную патологию пре- и перинатального развития.

ЭЭГ регистрировали по общепринятой методике, используя 19-канальный электроэнцефалограф «Нейрон-Спектр-3» (фирма «Нейрософт», г. Иваново) и электродный шлем PROFESSIONAL (г. Зеленоград). Регистрацию ЭЭГ проводили непрерывно в состоянии спокойного бодрствования в положении сидя при закрытых глазах в течение 3-5 минут. Данные обрабатывали с помощью программного обеспечения «Нейрон-Спектр».

После статистического анализа выяснилось, что ритмы ЭЭГ детей 5-6 лет с осложнённым течением внутриу-

тробного периода сравнимы с возрастной нормой, указанной в литературе. Альфа-ритм несколько ниже нормы. ЭЭГ детей с осложнённым течением пренатального периода имеет отличия от ЭЭГ у остальных исследованных детей. Индекс  $\alpha$  ритма (в %) и средняя частота (в Гц) ниже, но амплитуда (мкВ)  $\alpha$  ритма и доминирующая частота выше;  $\beta_1$  ритм по индексу ниже, а амплитуда и частотные характеристики ритма выше;  $\beta_2$  ритм по индексу, доминирующей и средней частоте выше;  $\delta$  ритм по частоте выше;  $\theta$  ритм выше по амплитуде, частоте у детей с патологией пренатального периода. Максимальная мощность по всем диапазонам выше, средняя мощность достоверно ниже, так же, как и полная мощность (в мкВ<sup>2</sup>).

Пренатальная гипоксия снижает потенциалы действия и пластичность мозга, предотвращая образование новых контактов между клетками и распространение нейронных сигналов, особенно в коре и гиппокампе, которые играют важную роль в обучении и памяти (Циркин и соавт., 2018). Повреждения мозга и характеристики когнитивных способностей, развитие нервной системы детей с различной степенью гипоксической нагрузки и её исходов имеют схожие черты. Необходим поиск новых подходов к профилактике нарушений здоровья и реабилитации, абилитации детей, интеграция здоровьесберегающих технологий в образовательный процесс.

## Симпозиум Нервно-мышечная физиология: от эксперимента к клинике

### МИОГЕННЫЕ КАННАБИНОИДЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ МОТОРНЫХ СИНАПСОВ

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

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

\*e-mail: balezina@mail.ru

В настоящее время установлено, что синтез и высвобождение из клеток особого пула регуляторных молекул – эндоканнабиноидов (ЭК) – происходит не только в нейронах и синапсах ЦНС, но и в периферических тканях и органах, включая волокна скелетной мускулатуры (Dalle et al., 2022). Спектр регуляторной активности экзогенных и миогенно высвобождаемых ЭК в нервно-мышечных синапсах остается малоизученным. В связи с этим, в данной работе на нервно-мышечных препаратах диафрагмы мышей при помощи микроэлектродной техники исследовали влияние двух ЭК, 2-арахидонилглицерола (2-AG) и анандамида (AEA) на параметры спонтанных миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП) и вызванных стимуляцией нерва (50 Гц, 1 с) потенциалов концевой пластинки (ПКП). У обоих ЭК выявлено неканоническое облегчающее передачу действие за счёт активации пресинаптических каннабиноидных рецепторов СВ1-типа, направленное однако на разные параметры квантовой секреции. AEA (30 мкМ) стойко повышал квантовый состав ПКП, вызывая растормаживание пресинаптических  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа. 2-AG (1 мкМ) не влиял на квантовый состав ПКП, но избирательно повышал размеры квантов ацетилхолина (АХ), приводя к возрастанию амплитуды МПКП и ПКП примерно на 40 %. Неожиданно, потенцирующее действие 2-AG на размеры квантов АХ оказалось сопряженным с активностью кальцитонин ген родственного пептида (КГРП). Как было показано нами ранее, КГРП может высвобождаться из моторных терминалей только при интенсивной сократительной активности мышцы и вызывать рост размеров квантов АХ, действуя на свои пресинаптические рецепторы и усиливая накачку АХ в везикулы (Bogacheva, Balezina, 2020). В данной работе мы впервые обнаружили, что секреция нейрогенного КГРП и дальнейшее увеличение амплитуды МПКП на фоне его действия предотвращается не только выключением сократительной активности мышцы, но и действием блокатора СВ1-рецепторов AM 251 (1 мкМ), а также ингибированием риаудиновых рецепторов. Это позволяет предполагать, что сокращение мышцы может быть причиной выброса миогенного 2-AG и ретроградной активации СВ1, запускающих каскад реакций, стимулирующих секрецию КГРП и дальнейшее увеличение размера квантов АХ. Описанная нами способность как экзогенных, так и миогенных (высвобождаемых из мышцы) каннабиноидов вызывать неканонические – потенцирующие воздействия на квантовую секрецию медиатора в моторных синапсах расширяет представления о спектре и направленности действия ЭК в синапсах.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00065.*

### ПРОДОМЕН BDNF – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МОЩНЫЙ НЕГАТИВНЫЙ РЕГУЛЯТОР КВАНТОВОЙ СЕКРЕЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНА В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ МЫШИ

Гайдуков А. Е. \*, Молчанова А. И.

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

\*e-mail: gaydukov@gmail.com

Нейротрофин мозга (BDNF) – миокин, регулятор созревания нейронов и синаптический модулятор в нейронных ансамблях в ЦНС и периферических синапсах. BDNF синтезируется в виде проBDNF, который подвергается протеолизу с образованием зрелого BDNF и продомена. Последний обладает собственным действием в синапсах ЦНС, однако в моторных синапсах его регуляторная активность совсем не изучена.

Используя нервно-мышечные препараты диафрагмы мышей, проводили микроэлектродную регистрацию одноквантовых спонтанных и вызванных стимуляцией моторных аксонов многоквантовых постсинаптических потенциалов концевой пластинки (МПКП и ПКП, соответственно).

В моторных синапсах продомов BDNF (1 нМ) выступает в качестве функционального антагониста зрелого BDNF и оказывает комплексное ингибирующее действие на квантовую секрецию ацетилхолина—снижает амплитуду и частоту МПКП, а также амплитуду и квантовый состав ПКП по всему ходу короткого ритмического залпа (50 Гц, 1 с). Анализ механизма тормозного действия продомов BDNF показал, что реализуется оно за счет активации рецепторного комплекса р75/сортилин (но не TrkB). Это приводит к запуску сигнального пути с участием Rho-киназы, направленного на стимулирование калиевых каналов GIRK и SK. Стимулирование GIRK, помимо возрастания уровня PIP<sub>2</sub>, требует участия синаптических метаболитных рецепторов, обеспечивающих действие на GIRK  $\beta\gamma$ -субъединиц Gi-белков. Такими рецепторами в моторных синапсах мыши могли быть мускариновые рецепторы M<sub>2</sub>, пуринорецепторы P2Y<sub>13</sub> и аденозиновые рецепторы A<sub>1</sub>. Выявили, что M<sub>2</sub> и P2Y<sub>13</sub> обеспечивают негативную регуляцию пресинаптических Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа, но эти рецепторы функционально не связаны с активацией GIRK—для этого предназначены A<sub>1</sub>. Активация A<sub>1</sub> эндогенным аденозином, необходимая для стимуляции GIRK под действием продомов BDNF, требует функционирования паннексонных (полуканалов из паннексина 1) как дополнительного к везикулярному источнику синаптического АТФ: в моторных синапсах мышей, нокаутных по гену паннексина1 (с нормальными характеристиками квантовой секреции ацетилхолина, но отсутствием пуринергических влияний на нее) и при блокировании паннексонных пробенецидом в моторных синапсах мышей дикого типа, продомов BDNF утрачивал свое тормозное действие.

Таким образом, впервые показано возможность самостоятельного действия (и его механизм) продукта созревания BDNF в качестве негативного регулятора квантовой секреции медиатора в моторных синапсах млекопитающих.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00111.*

### ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ МЫШИ

Закирьянова Г. Ф.<sup>1,2\*</sup>, Ценцевичский А. Н.<sup>2</sup>, Гафурова Ч. Р.<sup>1,2</sup>, Петров А. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Казанский институт биохимии и биофизики—обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

<sup>2</sup> Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: gffysiology@gmail.com

Статины—препараты широкого применения, используемые для снижения уровня холестерина путем ингибирования фермента гидроксиметилглутарил-КоА. Показана высокая эффективность лечения статинами сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом сосудов. Однако до 50 % пациентов прекращают прием статинов из-за проявления побочных реакций, главными из которых являются миалгия, мышечные судороги, миопатия и, в наиболее тяжелых случаях, рабдомиолиз. Это может указывать о влиянии статинов на нервно-мышечную систему. Одним из ключевых процессов, обеспечивающих работу скелетной мышцы, является синаптическая передача.

**Методы.** В экспериментах использовались нервно-мышечные препараты диафрагмы мыши. Для оценки процессов нервно-мышечной передачи регистрировались миниатюрные (МПКП) и вызванные (ПКП) потенциалы концевой пластинки, а также применялись флуоресцентные красители FM4-64 и FM1-43 в качестве трекеров экзоцитоза синаптических везикул (СВ). Синаптическая передача оценивалась после перорального введения аторвастатина в концентрации 10 мг/кг мышам в течение 7 и 30 дней.

**Результаты.** Электрофизиологический анализ показал, прогрессирующее уменьшение квантового состава у мышей, получающих статины в течение 7 и 30 дней. Одновременно развитие депрессии секреции нейромедиатора при длительной высокочастотной активности (20 Гц) происходило существенно медленнее при приеме статинов. Освобождение FM4-64 красителя в ходе экзоцитоза СВ было подавлено. Сопоставление динамики потери красителя и секреции нейромедиатора указывает на замедление рециклирования СВ. Загрузка СВ мобилизационного и резервного пулов двумя разными FM-красителями выявило снижение рекрутирования везикул резервного пула. Кроме того, после получения статинов в течение месяца активация  $\beta_2$ -адренорецепторов теряла способность усиливать как секрецию нейромедиатора, так и экзоцитоз FM-красителей при высокочастотной активности. Таким образом, хроническое применение статинов нарушает процессы экзоцитоза СВ, а также  $\beta_2$ -адренергическую регуляцию мобилизации СВ.

*Финансовая поддержка: грант № 21-14-00044.*



## **НАРУШЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ АЛЬФА-2-ИЗОФОРМЫ Na, K-АТФАЗЫ В ДИАФРАГМЕ У МУТАНТНЫХ FUS1-513 МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА**

Кравцова В. В.<sup>1,\*</sup>, Закирьянова Г. Ф.<sup>2</sup>, Петров А. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Казанский институт биохимии и биофизики – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань*

\*e-mail: violettakravtsova@gmail.com

Структура нервно-мышечного соединения и концевой пластинки существенно зависит от двигательной активности. Снижение двигательной активности (различные формы миодистрофии, условия невесомости, возрастные изменения и др.) сопровождается нарушением структуры концевой пластинки. Молекулярные механизмы, лежащие в основе пластичности структуры нервно-мышечного соединения и концевой пластинки, очень сложны и во многом не известны. Показано, что холестерин и липидные рафты играют важную роль в кластеризации холинорецепторов и стабилизации концевой, а также в компартиментализации и регуляции активности Na, K-АТФазы. Даже кратковременное снижение двигательной активности специфически нарушает функционирование альфа2-изоформы Na, K-АТФазы, а также распределение холестерина и структуру липидных рафтов в концевой пластинке.

Наша работа посвящена исследованию взаимосвязи между морфологией концевой пластинки и распределением альфа-2-изоформы Na, K-АТФазы в диафрагме мышей с хроническим нарушением двигательной активности – модель бокового амиотрофического склероза, линии трансгенных мышей FUS1-513. Анализ результатов конфокальной микроскопии показал достоверное снижение относительной интенсивности флуоресценции Bodipy-OUA (1 мкМ, маркер альфа-2-изоформы Na, K-АТФазы), причем не только в мембране концевой пластинки, но также в околосинаптической и внесинаптической областях сарколеммы диафрагмальной мышцы. Площадь концевых пластинок, меченных альфа- БТХ (5 нМ) в диафрагме у мышей FUS-513 не отличалась от контроля. Частичное удаление мембранного холестерина с помощью метил-бета-циклодекстрина, не влияя на площадь альфа-БТХ-позитивных регионов, снижало флуоресценцию Bodipy-OUA в синаптических и внесинаптических регионах. Этот эффект удаления мембранного холестерина был достоверно сильнее выражен у мышей FUS-513 по сравнению с мышами дикого типа.

Таким образом, у мышей FUS-513 отмечено снижение плотности распределения альфа-2-изоформы Na, K-АТФазы в мембране, а также снижение способности удерживать АТФазу на плазматической мембране при удалении мембранного холестерина. При этом данные изменения наблюдаются до начала изменения распределения постсинаптических рецепторов в концевой пластинке.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 18-15-00043.*

## **25-ГИДРОКСИХОЛЕСТЕРИН КАК ПРОТЕКТОР СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ В УСЛОВИЯХ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

Кузнецова Е. А.<sup>1,2,\*</sup>, Ценцевицкий А. Н.<sup>2</sup>, Петров А. М.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Казанский федеральный университет, г. Казань*

<sup>2</sup>*Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, г. Казань*

<sup>3</sup>*Казанский государственный медицинский университет, г. Казань*

\*e-mail: eva.korshak@mail.ru

Ключевым компонентом клеточной мембраны, отвечающим за степень текучести и вязкости, является холестерин. 25-гидроксихолестерин (25-ГХ), одно из производных холестерина, обладает высокой биологической активностью. Его синтез значительно усиливается макрофагами в ходе воспалительных реакций. Повышение уровня 25-ГХ обнаружено при боковом амиотрофическом склерозе и вызванной ангиотензином II мышечной атрофии – патологиях, приводящих к дисфункции скелетных мышц, в том числе, диафрагмы. Ранее нами обнаружено влияние 25-ГХ на процессы нервно-мышечной передачи в диафрагме мышцы через активацию печеночных X рецепторов, ассоциированных с липидными рафтами.

В ходе данной работы исследованы эффекты 25-ГХ на кальциевую сигнализацию и редокс-процессы в мышечных волокнах диафрагмы мышцы. Используя флуоресцентный кальциевый индикатор, была выявлена способность 25-ГХ повышать цитозольный кальций, что подавлялось ингибированием эстрогеновых рецепторов альфа (ЭР) и инозитолтрифосфатных (ИТФ)-рецепторов саркоплазматического ретикулаума (СПР).

Освобождение кальция через ИТФ-рецепторы может оказывать влияние на метаболическую активность митохондрий скелетных мышц. С помощью флуоресцентных маркеров Rhodamine 123, MitoSox и Image-iT, замечена способность 25-ГХ подавлять деполяризацию митохондрий, продукцию супероксид радикала митохондриями, а также перекисное окисление мембранных липидов при индукции окислительного стресса антиномицином А, блокатором III комплекса электрон-транспортной цепи митохондрий. Хелатирование внутриклеточного кальция, блокада ИТФ-рецепторов и ЭР препятствовали антиоксидантному действию 25-ГХ. Интересно, что 25-гидроксихолестерин

снижал накопление кальция митохондриями как в норме, так и в присутствии митохондриального яда (оценено с использованием маркера Rhod-2, AM). Однако в условиях ингибирования ИТФ-рецепторов СПР 25-ГХ терял способность снижать накопление митохондриального кальция при модуляции митохондриальной дисфункции.

Таким образом, мы предполагаем, что 25-ГХ через стимуляцию мембранных эстрогеновых рецепторов вызывает выброс кальция из СПР через ИТФ-рецепторные каналы. Это изменение кальциевой сигнализации препятствует продукции супероксид радикала митохондриями и перекисному окислению мембранных липидов через подавление накопления кальция в митохондриях. Вероятно, кальций-зависимое взаимодействие СПР и митохондрий через мембранные контактные сайты лежит в основе антиоксидантного действия 25-ГХ в мышечных волокнах.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-14-00044.*

### **ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО ГЛУТАМАТА НА НЕКВАНТОВОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ АЦЕТИЛХОЛИНА ИЗ ДВИГАТЕЛЬНОГО НЕРВНОГО ОКОНЧАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

Маломуж А. И.<sup>1,2\*</sup>, Федоров Н. С.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биофизики и биохимии федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань

<sup>2</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А. Н. Туполева – КАИ, г. Казань

<sup>3</sup>Казанский федеральный университет, г. Казань

\*e-mail: artur57@list.ru

Глутамат (Глу) принято рассматривать как основной нейромедиатор в ЦНС, тогда как в периферическом отделе основным нейромедиатором является ацетилхолин (АХ). К настоящему моменту получен значительный массив данных, свидетельствующих о том, что Глу способен выступать в качестве ко-медиатора АХ в нервно-мышечном синапсе млекопитающего (Colombo, Francolini, 2019). Установлено, что экзогенный Глу не влияет на процессы квантовой секреции АХ, но снижает уровень его тонического (неквантового) выделения из нервного окончания, иницируя модуляторный механизм, запускаемый при активации глутаматных NMDA рецепторов. Цель настоящего исследования заключалась в оценке влияния эндогенного Глу на процесс неквантового выделения АХ до и после периода долгой стимуляции двигательного нерва, когда может иметь место более интенсивное выделение аминокислоты в синаптическую щель.

Эксперименты выполняли на нервно-мышечном препарате диафрагмы мыши в соответствии с принятыми биоэтическими нормами. Уровень неквантовой секреции АХ оценивали по величине Н-эффекта с помощью стандартной микроэлектродной техники. Нерв стимулировали всасывающим электродом 3 мин 20 Гц сверхпороговой амплитудой. Для изучения влияния эндогенного Глу использовали ко-агонист NMDA рецепторов глицин (200 мкмоль/л) и блокатор глицин-связывающего сайта NMDA рецептора 7-хлоркинуреновую кислоту (20 мкмоль/л).

В растворе Рингера стандартного состава контрольная величина Н-эффекта составляла  $4.8 \pm 0.3$  мВ. В присутствии глицина наблюдалось снижение регистрируемого параметра более, чем на 50% и оно полностью отсутствовало, если была предварительная аппликация 7-хлоркинуреновой кислоты. После длительной стимуляции нерва в стандартном растворе Рингера Н-эффект снижался до  $2.4 \pm 0.4$  мВ, тогда как в присутствии глицина Н-эффект отсутствовал полностью. При совместной аппликации глицина и 7-хлоркинуреновой кислоты после стимуляции нерва Н-эффект вновь составил  $2.4 \pm 0.3$  мВ.

Таким образом, уровень неквантового выделения АХ после длительной стимуляции нерва снижается. Это снижение может быть объяснено не столько уменьшением количества доступного для выделения АХ, сколько угнетающим действием выделяющихся ко-медиаторов, одним из которых выступает глутамат. Немаловажным является и факт обнаружения эндогенного агониста NMDA рецепторов (глутамата) в синапсе даже в отсутствие стимуляции двигательного нерва.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00330.*

### **РОЛЬ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В РЕГУЛЯЦИИ СЕКРЕЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНА В ТРЕХЧАСТНОМ НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ**

Петров К. А.<sup>1,\*</sup>, Крејсі Е.<sup>2</sup>, Ленина О. А.<sup>1</sup>, Сибгатуллина Г. В.<sup>3</sup>, Нуруллин Л. Ф.<sup>3</sup>,

Самигуллин Д. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

<sup>2</sup>Université de Paris, Centre Borelli, Cognac G, UMR9010, Paris, France;

<sup>3</sup>КИББ ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань

\*e-mail: kpetrov2005@mail.ru

Нервно-мышечный синапс (НМС) представляет собой классический трехчастный синапс («tripartite synapse»), поскольку известно, что участие в передаче возбуждения принимают не только окончание двигательного нерва и по-

стсинаптическая мембрана мышечного волокна, но и перисинаптические Шванновские клетки (ПШК).

Некоторое время назад при изучении возможной физиологической роли бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) в нервно-мышечной синаптической передаче нами было показано, что ингибирование этого фермента приводит к снижению квантового состава потенциалов концевой пластинки, регистрируемых при помощи микроэлектродной техники. В качестве сенсора ацетилхолина (АХ), активирующего данный путь ауторегуляции его секреции, выступают  $\alpha 7$  никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, расположенные на ПШК. Было показано, что активация данного пути регуляции секреции АХ снижает эффективность терапии ингибиторами холинэстераз симптомов мышечной слабости в условиях модели миастении гравис у крыс (Petrov et al., 2014). Однако, возможная физиологическая роль данного пути ауторегуляции секреции АХ в отсутствие фармакологической блокады активности холинэстераз оставалась не выясненной.

В продолжение изучения данного пути регуляции секреции АХ, нами было обнаружено, что активация  $\alpha 7$  холинорецепторов ПШК в НМС мышцы вызывает секрецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). ГАМК, активируя метаботропные ГАМК-В рецепторы, запускает снижение секреции АХ. Секреция ГАМК осуществляется путем реверсии работы транспортера ГАМК (GAT-1), которая может быть вызвана увеличением внутриклеточной концентрации ионов натрия, поступающих через канал  $\alpha 7$  холинорецепторов. Как нами было показано, вклад данного регуляторного каскада может быть выявлен без применения фармакологической блокады холинэстераз в нервно-мышечных препаратах диафрагмы новорожденных животных в период полинейрональной иннервации мышечных волокон. Кроме того, данный регуляторный каскад активен в НМС мутантных животных с моделью врожденного миастенического синдрома, вызванного дефицитом ацетилхолинэстеразы.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00344-П.*

### **РОЛЬ TRPV1 РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОСЕКРЕЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНА И МОДУЛЯЦИИ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ ПРЕПАРАТЕ МЫШИ**

Самигуллин Д. В.<sup>1,2\*</sup>, Архипов А. Ю.<sup>1</sup>, Жилияков Н. В.<sup>1</sup>, Федоров Н. С.<sup>1</sup>, Нуруллин Л. Ф.<sup>1,3</sup>, Маломуж А. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А. Н. Туполева, г. Казань

<sup>3</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: samid75@mail.ru

TRPV1 рецептор является неселективным трансмембранным катионным каналом, высоко проницаемым для кальция, который может быть активирован: температурой, изменением pH и специфическими химическими соединениями (капсаицин, резиферотоксин и др.) (Caterina M. et al., 1997). Эти рецепторы были обнаружены не только в сенсорных нейронах, но и на двигательных нервных окончаниях (Thyagarajan V. et al. 2014), а также в скелетном мышечном волокне (Lotteau S. et al., 2013). Роль этих каналов в функционировании нервно-мышечного контакта до конца ещё не установлена. В настоящем исследовании на препарате *m. Levator Auris Longus* мышцы оценивали эффект фармакологической активации TRPV1 каналов как на пре-, так и на постсинаптическом уровнях нервно-мышечного контакта. Методом иммуногистохимии было подтверждено наличие TRPV1 каналов как в нервной терминали, так и непосредственно в мышечном волокне исследуемого препарата. С применением электрофизиологических подходов было установлено, что агонист TRPV1 каналов капсаицин угнетает процесс нейросекреции ацетилхолина, и этот эффект полностью отсутствует после предварительной аппликации селективного блокатора этих каналов SB366791. Предварительное ингибирование кальмодулина кальмидазолиумом и кальцинейрина циклоспорином, а также предотвращало эффект активации TRPV1 рецепторов на спонтанное и вызванное квантовое высвобождение ацетилхолина, что свидетельствует о вовлеченности этих белков в реализацию эффектов капсаицина.

Методом тензометрии при стимуляции двигательного нерва было выявлено увеличение силы сократительных ответов в присутствии капсаицина, которое отсутствовало после предварительной аппликации SB366791. При прямой стимуляции мышцы были получены аналогичные данные. Облегчающий эффект капсаицина на сократительную активность при прямой стимуляции полностью устранился кальмидазолиумом.

Таким образом, активация TRPV1 каналов вызывает разнонаправленную кальмодулин-опосредованную регуляцию функционирования пре- и постсинаптического компартментов в моторном синапсе млекопитающего.

## ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ И МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ НА МОДЕЛИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Соколова М. Г.<sup>1,3,4\*</sup>, Лопатина Е. В.<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup> *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург*

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

<sup>4</sup> *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург*

<sup>5</sup> *Институт Физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: sokolova.m08@mail.ru

**Введение.** Наследственные нервно-мышечные болезни – группа генетических заболеваний, характеризующихся началом болезни в большинстве случаев в детском возрасте, имеющих неуклонно прогрессирующее течение патологического процесса. Гибель большой популяции нервных клеток при спинальной мышечной атрофии (СМА) и гибели миофибрил при мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) выключают клеточные группы из нормального физиологического взаимодействия и могут рассматриваться как модель для изучения нейротрофического взаимодействия нервной и мышечной систем.

**Материалы и методы:** было обследовано 90 больных наследственными нервно-мышечными заболеваниями (СМА 1, 2 и 3 типа (n=30), МДД (n=60)); группа контроля – 30 здоровых человек. *In vitro* – эксплантаты сенсорных ганглиев 10-12 суточных куриных эмбрионов. Проведено комплексное клинично-лабораторное и экспериментальное исследование. Концентрации нейротрофических факторов (ФРГМ, ФРН, ЦНТФ) определяли иммуноферментным методом в образцах плазмы крови. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0.

**Результаты исследования.** Проведенные исследования позволили обнаружить особенности нейротрофической регуляции у больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями. Впервые зарегистрировано повышенное содержание нейротрофинов ФРН и ФРГМ в плазме крови у больных с поражением двигательного нейрона у больных спинальной мышечной атрофией и снижение ФРГМ у больных с поражением мышечной системы у больных с мышечной дистрофией Дюшенна. В серии экспериментов в условиях органотипического культивирования спинальных ганглиев 10-12-дневных куриных эмбрионов в присутствии плазмы крови больных с наследственными нервно-мышечными заболеваниями было установлено, что введение синтетического фактора роста нерва стимулирует рост нейритов в образцах содержащих плазму крови больных мышечной дистрофией Дюшенна и имеет противоположное действие на образцы, содержащие плазму крови больных спинальной мышечной атрофией. Проведенное статистическое исследование выявило корреляционную связь между уровнем концентрации нейротрофинов (ФРН и ФРГМ) и влиянием плазмы крови на рост нейритов ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют об особенностях нейротрофической регуляции у больных наследственными мышечными атрофиями и мышечными дистрофиями, которые необходимо учитывать при проведении симптоматического лечения, направленного на стимулирование репаративных процессов в нервной ткани.

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ И ЭФФЕКТЫ АДРЕНАЛИНА

Хузахметова В. Ф.\*, Ценцевицкий А. Н., Петров А. М., Бухараева Э. А.

*Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, г. Казань*

\*e-mail: venerik87@mail.ru

Нервно-мышечная передача обеспечивает трансляцию сигналов от мотонейрона к мышце, и ее угнетение является фактором, который приводит к мышечной слабости и атрофии. Эти феномены проявляются у людей в пожилом возрасте в форме саркопении, причины которой до конца не изучены. Симпатическая нервная система обеспечивает поддержание реактивности нервно-мышечной системы в условиях стресса, а также имеет трофические воздействия на скелетные мышцы. Изменения чувствительности синаптического аппарата к катехоламинам с возрастом может потенциально вносить вклад в нарушение нервно-мышечной передачи.

С помощью микроэлектродного экстраклеточного отведения регистрировали миниатюрные и вызванные стимуляцией нерва потенциалы концевой пластинки (МПКП и ПКП) в нервно-мышечных препаратах камбаловидной и диафрагмальной мышц мышей на разных возрастах (3, 9, 12 мес) с добавлением адреналина (АД, 10 мкМ).

В камбаловидной мышце выраженных изменений частоты МПКП и квантового состава ПКП, а также изменения синхронности освобождения квантов нейромедиатора с течением возраста (3, 9, 12 мес) не обнаружено. Однако у животных 12 мес наблюдалось достоверное увеличение амплитуды МПКП, указывая либо на постсинаптические изменения, либо на увеличение размера кванта. Интересно отметить, что аппликация АД увеличивала квантовый состав ПКП в ответ одиночные импульсы только у 9 мес животных, тогда как у 3 мес и 12 мес. АД ослаблял темп развития депрессии секреции нейромедиатора при стимуляции двигательного нерва 10 Гц. Следовательно, АД способен увеличивать надежность синаптической передачи через разные механизмы в камбаловидной мышце. В диа-

фрагмальной мышце происходило увеличение квантового состава ПКП у мышей 12 мес, тогда как параметры спонтанной секреции и кинетика не изменялись на всех возрастах. Отсутствие выраженного действия АД на квантовый состав ПКП и динамику секреции нейромедиатора в ответ на ритмическую стимуляцию указывает на относительную независимость надежности синаптической передачи в диафрагме от действия катехоламина.

Таким образом, нервно-мышечная передача относительно устойчива к возрастным изменениям, и ее значительные изменения, вероятно, происходят у мышей старше 12 мес. Ранние (9-12 мес) небольшие возрастные альтерации нервно-мышечной передачи могут отличаться в отдельных мышцах и быть связанными как с изменением чувствительности постсинаптической мембраны к ацетилхолину, так и к синхронности освобождения квантов нейромедиатора. В дополнение, эффект АД зависит не только от возраста, но и от типа мышцы, что указывает на сложные изменения в рецепторном аппарате.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00124.*

## **Постерная секция: Нервно-мышечная физиология: от эксперимента к клинике**

### **ИЗМЕНЕНИЕ ВОЗБУДИМОСТИ СПИНАЛЬНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ ПРИ ПРОСМОТРЕ ВИДЕОРЕЯДА В ШЛЕМЕ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ У ЧЕЛОВЕКА**

Балтин М. Э.<sup>1,2,\*</sup>, Желтухина А. Ф.<sup>1</sup>, Шульман А. А.<sup>1</sup>, Шафигуллина И. Э.<sup>1</sup>, Балтина Т. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Казанский федеральный университет, г. Казань*

<sup>2</sup>*Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма, г. Казань*

\*e-mail: baban.bog@mail.ru

Развитие искусственного интеллекта привело к созданию новых возможностей для исследований в области медицины и реабилитации. В частности, системы виртуальной реальности (VR) всё чаще используются для реабилитации пациентов с двигательными нарушениями. Однако, несмотря на растущий интерес к применению VR в клинической практике, эффективность данного метода в когнитивной и двигательной реабилитации не до конца изучена, а механизмы его воздействия на нервную систему остаются неизвестными. Целью работы было сравнение изменений амплитуды Н-ответа камбаловидной мышцы при просмотре видеоряда в шлеме виртуальной реальности и при выполнении приема Ендрасика у человека.

В исследовании приняли участие 16 здоровых людей в возрасте от 20 до 30 лет. Исследование проводилось строго после подписания участниками добровольного информированного согласия об участии в эксперименте в соответствии с Хельсинской декларацией, разработанной Всемирной Медицинской Ассоциацией. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО КФУ (протокол № 34 от 27.01.2022). Рефлекторную возбудимость оценивали методом моносинаптического тестирования (Н-рефлекса). Регистрировали Н- и М-ответы камбаловидной мышцы на стимуляцию большеберцового нерва при просмотре видеоряда VR, а также с применением приема Ендрасика. При первых обследованиях с применением виртуальной реальности испытуемым был предложен опросник «Симуляторные расстройства», и испытуемые с симптомами были исключены из исследования.

При анализе изменения амплитуды Н-рефлекса камбаловидной мышцы при выполнении приема Ендрасика было выявлено, что только у 70% участников выполнение теста вызвало облегчение в центрах спинного мозга и приводило к увеличению амплитуды ответа камбаловидной мышцы. У этих участников также отмечали увеличение амплитуды Н-ответа при просмотре видеоряда в шлеме VR. У 30% участников амплитуда Н-ответа не изменялась при выполнении приема Ендрасика, у них отмечали снижение амплитуды Н-ответа камбаловидной мышцы при просмотре VR.

Предполагается, что наиболее вероятный механизм облегчения рефлексов при использовании приема Ендрасика опосредован уменьшением порогов  $\alpha$ -мотонейронов и изменением их фоновой активности. Таким образом можно предположить, что просмотр видеоряда в шлеме виртуальной реальности оказывает подобный эффект, усиливая внутриспинальную активность нейронов. Выраженность эффекта, по-видимому, определяется фоновой активностью тормозных спинальных систем.

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

### **КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛЫ L-ТИПА ЯВЛЯЮТСЯ МИШЕНЬЮ ДЕЙСТВИЯ ПРОДУКТОВ ПРОЦЕССИНГА BDNF В РЕГЕНЕРИРУЮЩИХ МОТОРНЫХ СИНАПСАХ МЫШИ**

Богачева П. О.\*<sup>1</sup>, Потапова Д. А., Гайдук А. Е.

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

\*e-mail: untergang@inbox.ru

Нейротрофин мозга (BDNF) в моторных синапсах синтезируется в нервных терминалях и мышечных клетках в виде молекулы-предшественника – проBDNF, который далее подвергается протеолизу до зрелого BDNF и продо-

мена. В последние годы у проBDNF и продомена были обнаружены собственные сигнальные эффекты, в том числе – и в синапсах, регенерирующих после травмы моторного нерва (Bogacheva et al., 2022). Однако какие рецепторы и сигнальные каскады опосредуют влияние продуктов процессинга BDNF на параметры синаптической передачи – оставалось неизвестным.

С помощью стандартной микроэлектродной методики регистрировали спонтанные (МПКП) и вызванные (ПКП) потенциалы концевой пластинки в функционально незрелых моторных синапсах, находящихся на ранней стадии регенерации после передавливания нерва.

ПроBDNF влиял только на частоту МПКП (достоверно снижая ее на 40 %), не затрагивая при этом параметры ПКП. Это его действие предотвращалось блокатором рецепторов TrkB циклотраксином В. В присутствии блокатора сортилина AF38469 проBDNF начал оказывать дополнительное негативное влияние на ПКП, снижая их амплитуду и квантовый состав на 25 %. Такое тормозное действие проBDNF предотвращалось блокатором Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа нитрендипином.

Продомен BDNF увеличивал амплитуду МПКП, но параллельно снижал квантовый состав ПКП. Эти эффекты предотвращались предварительной инкубацией с блокатором сортилина AF38469. Блокатор рецепторов TrkB циклотраксин В предотвращал влияние продомена BDNF на квантовый состав ПКП, но изменял его влияние на параметры МПКП: амплитуда МПКП более не возрастала, а частота достоверно снизилась на 38 %. Блокатор Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа нитрендипин предотвращал эффекты продомена BDNF.

Полученные данные показывают, что в новообразованных моторных синапсах спектр и направленность регуляторных воздействий проBDNF и продомена BDNF на секрецию медиатора может существенно меняться в зависимости от специфики взаимодействия с рецепторами TrkB и/или сортилином. Для обоих продуктов процессинга BDNF Ca<sup>2+</sup>-каналы L-типа, по-видимому, являются ключевой мишенью, обуславливающей развитие их негативных эффектов на вызванную секрецию медиатора. Вход кальция через этот тип каналов в новообразованных синапсах способен подавлять квантовую секрецию медиатора с участием Ca<sup>2+</sup>-зависимых ферментов (Balezina et al., 2007), что может служить механизмом ослабления и последующей элиминации избыточных синаптических контактов в ходе регенерации.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00111.*

## **VCL-2 БЕЛОК ВОССТАНАВЛИВАЕТ СТАБИЛЬНОСТЬ СИНАПТИЧЕСКИХ КОНТАКТОВ И ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЕТ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У МЫШЕЙ С МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Гордеев А. Б.<sup>1,\*</sup>, Пчицкая Е. И.<sup>1</sup>, Балтынк Г.<sup>2</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,

г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Лаборатория молекулярной и клеточной сигнализации, КУ Левена, г. Левен, Бельгия

<sup>3</sup>Юго-Восточный Медицинский Центр Университета Штата Техас, г. Даллас, США

\*e-mail: andgordbor@gmail.com

В настоящее время болезнь Альцгеймера неизлечима, и до сих пор неизвестны точные механизмы, лежащие в основе ее патогенеза. По этой причине остается актуальной задачей поиска терапевтических стратегий, способствующих снижению выраженности патологического процесса. В соответствии с последними исследованиями одной из причин развития болезни Альцгеймера является нарушение нейронального кальциевого гомеостаза (Bezprozvanny, 2009). Было доказано, что антиапоптотические белки семейства В-клеточной лимфомы 2 (Vcl-2) способствуют нормализации метаболизма кальция путем ингибирования рианодиновых (RyR) и инозитол-3-фосфатных (IP3R) каналов выхода кальция из эндоплазматического ретикулума (Callens et al., 2021). Для оценки нейропротекторного потенциала Vcl-2 белка в нейронах гиппокампа были проанализированы изменение морфологии синапсов и когнитивных функций у мышей с моделью болезни Альцгеймера 5xFAD после гиперэкспрессии данного белка.

В 4,5-месячном возрасте была проведена стереотаксическая инъекция аденоассоциированного вектора, кодирующего Vcl-2 белок, в гиппокамп мышей дикого типа и линии 5xFAD, моделирующей болезнь Альцгеймера. После экспрессии Vcl-2 белка в гиппокампальных нейронах был проведен поведенческий тест “Распознавание нового объекта” для оценки склонности мышей к исследованию новых предметов. Срезы головного мозга мышей были исследованы с использованием конфокальной микроскопии для получения снимков вторичных дендритов и последующего анализа морфологии их шипиков в программе NeuronStudio.

Гиперэкспрессия Vcl-2 белка у мышей линии 5xFAD способствовала не только восстановлению процентного соотношения наиболее стабильных грибовидных шипиков до уровня здоровых мышей и сокращению числа тонких шипиков, но и восстановлению плотности синаптических контактов. Результаты поведенческого теста показали, что у 5xFAD мышей после экспрессии Vcl-2 белка в нейронах улучшается память распознавания, так как они изучали новый объект чаще, чем знакомый, что характерно для мышей дикого типа.

Таким образом, гиперэкспрессия Vcl-2 белка в гиппокампальных нейронах мышей с моделью болезни Альцгеймера оказывает положительное влияние на память распознавания, а также способна полностью восстановить

морфологию и плотность синапсов, что делает Bcl-2 белок многообещающим терапевтической мишенью для разработки терапии болезни Альцгеймера.

*Финансовая поддержка: грант в рамках государственного задания FSEG-2023-0014.*

### **КЛАССИФИКАЦИЯ ДВИЖЕНИЙ И ЖЕСТОВ РУКИ С ПОМОЩЬЮ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ СИГНАЛА ЭЛЕКТРОМИОГРАФИИ**

Кнышенко М. П.<sup>1,\*</sup>, Пилюгин Н. С.<sup>1</sup>, Согоян Г. А.<sup>1</sup>, Лебедев М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Центр Нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологий, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: Mikhail.Knyshenko@skoltech.ru

Электромиография (ЭМГ) один из основных сигналов, используемых для управления бионическими протезами рук (Noof T. Mahmood и соавт., 2020). При помощи ЭМГ и методов декодирования можно распознавать различные состояния руки (Leone F. et al., 2022). Однако, подобные алгоритмы по-прежнему не внедрены в коммерческие протезы, так как они подвержены ложным срабатываниям (Mohammad R. Mohebbian et al., 2021). В данной работе проанализированы вызванные ЭМГ ответы при помощи частотно-временного анализа и разработана модель классификации, распознающая девять движений руки.

В исследовании принимали участие 1 человек с аплазией правой руки, 1 – с ампутацией обеих рук на уровне предплечья и 4 нормотипичных участника. Запись ЭМГ проводилась при помощи 11 электродов и усилителя NVX52 с частотой дискретизации 5 кГц. Электроды располагались равномерно вокруг предплечья правой руки по пять электродов выше и ниже локтя. Заземляющий электрод находился на тыльной стороне локтя. Участники выполняли 15 различных движений по 50 раз с перерывами.

Полоса оптимальных частот была выделена при помощи время-частотного анализа с помощью вейвлет преобразования Морле. Предобработка включала в себя фильтрацию сырого сигнала и построение огибающей с разреживанием сигнала до 30 Гц. После разделения сигнала на эпохи движений было выделено 15 главных компонент в качестве признакового пространства для классификатора. Далее, был разработан алгоритм распознавания движений на основе вложенных метода опорных векторов (SVM) и логистической регрессии. Данные от каждого участника были разделены на обучающую (70 %) и тестировочную (30 %) выборки. Алгоритмы были протестированы на каждом участнике по отдельности.

На основе время-частотного анализа, в качестве оптимальной полосы частот выбран диапазон 20-300 Гц. Анализ главных компонент показал, что первые 15 компонент описывали 76 % данных. Замечены большие различия паттернов ЭМГ записи у людей с ампутацией (аплазией) и без неё в ряде движений (хват большим и указательным пальцами, движение большого пальца, указательное движение). Такие движения были исключены из классификации.

Точность алгоритма на основе предварительно записанного ЭМГ сигнала составила 85,61 % для 9 движений. Для участников с ампутацией точность составляет 83,39 %, а для нормотипичных – 86,72 %. Данная работа выявила необходимость дополнительной настройки алгоритма на основе методов машинного обучения для классификации движений отдельно взятого пользователя.

*Финансовая поддержка: грант № 21-75-30024.*

### **BCL-2-ОПОСРЕДОВАННОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ RYR2 КАНАЛОВ ПРЕДОТВРАЩАЕТ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА IN VIVO В 5XFAD МЫШИНОЙ МОДЕЛИ**

Полозова М. И.<sup>1,\*</sup>, Пчицкая Е. И.<sup>1</sup>, Балтынк Г.<sup>2</sup>, Безпрозванный И. Б.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Лаборатория молекулярной и клеточной сигнализации, КУ Левена, г. Левен, Бельгия*

<sup>3</sup>*Юго-Восточный Медицинский Центр Университета Штата Техас, Даллас, США*

\*e-mail: mipolomari@gmail.com

Болезнь Альцгеймера (БА) – распространённая форма прогрессирующей деменции в пожилом возрасте. Согласно кальциевой теории патогенеза БА, причиной гибели нейронов является избыточный выход кальция из эндоплазматического ретикулума (ЭР) в цитозоль клетки (Bezprozvanny, 2009). Было показано, что антиапоптотический Bcl-2 белок влияет на метаболизм кальция путём ингибирования IP3R1 (Rong et al., 2008) и RyR2 (Vervliet et al., 2014), каналов выхода кальция из ЭР. Аминокислотная замена в 17 положении домена BH4 Bcl-2 белка приводит к неспособности ингибировать IP3R1 (Mopaso et al., 2012). Было предположено, что гиперэкспрессия Bcl-2 белка в гиппокампальных нейронах предотвращает избыточный выход кальция из ЭР. Цель данной работы – изучить влияние нативного Bcl-2 и мутантного Bcl-2 с аминокислотной заменой в 17 положении, нарушающей его взаимодействие с IP3R1 рецептором, на накопление амилоидных бляшек в головном мозге, а также на пространственную память

мышей 5xFAD модели БА.

Гиперэкспрессия нативной и мутантной форм белка Bcl-2 была вызвана путём точечного инжектирования аденовирусов, кодирующих указанные белки, в гиппокамп головного мозга мышей дикого типа и линии 5xFAD. Для оценки пространственной памяти мышей использовался поведенческий тест водный лабиринт Морриса. Для анализа влияния гиперэкспрессии белков Bcl-2 на накопление амилоида в головном мозге проводилось иммуногистохимическое окрашивание антителами к бета-амилоиду срезов мозга мышей с последующим изучением их на конфокальном микроскопе.

Результаты поведенческого теста показали, что гиперэкспрессия мутантного Bcl-2, в отличие от нативного, оказывает положительное влияние на когнитивные функции 5xFAD мышей. Число пересечений зоны платформы в тестовый день для 5xFAD мышей с гиперэкспрессией Bcl-2K17D было больше, чем для 5xFAD мышей с контрольным вирусом Bcl-2. Анализ процентной площади амилоидных бляшек в срезах головного мозга мышей показал, что при гиперэкспрессии Bcl-2K17D площадь бляшек в областях CA1 гиппокампа и коры над гиппокампом уменьшается по сравнению с контрольной группой 5xFAD мышей.

Данное исследование позволяет заключить, что Bcl-2-опосредованное ингибирование только RyR2 каналов выхода кальция из ЭР обладает большим терапевтическим эффектом *in vivo* в 5xFAD мышечной модели БА, чем ингибирование и RyR2, и IP3R1 одновременно. Настоящий молекулярный механизм действия Bcl-2 белков является перспективным для разработки терапии для лечения БА и требует дальнейшего исследования.

*Финансовая поддержка: грант в рамках государственного задания FSEG-2023-0014.*

### **ВЛИЯНИЕ ФЛУВОКСАМИНА – АНТИДЕПРЕССАНТА С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА РАЗВИТИЕ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ В МОДЕЛИ ЛПС-ИНДУЦИРОВАННОГО ПАРКИНСОНИЗМА**

Потапов И. А. \*, Ставровская А. В., Воронков Д. Н., Абаимов Д. А., Гущина А. С., Ольшанский А. С.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», г. Москва*

\*e-mail: potapov.i.a@neurology.ru

Нейровоспаление играет ключевую роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП), способствуя инициации и прогрессированию дофаминергической нейродегенерации в компактной части чёрной субстанции (кЧС). Стероидные инъекции липополисахаридов (ЛПС) позволяют получить локальный очаг острого нейровоспаления в выбранной структуре. ЛПС активирует микроглию и астроглию, что приводит к выделению провоспалительных факторов, способных оказывать нейротоксическое действие. Многие пациенты с БП принимают антидепрессанты, некоторые из них обладают противовоспалительной активностью. Антидепрессант флувоксамин подавляет экспрессию провоспалительных генов и активирует сигма-1 рецептор, что способствует снижению уровня системного воспаления, уменьшению продукции активных форм кислорода.

В эксперименте задействовано 28 крыс-самцов Wistar, разделённых на 3 группы: две группы получили инъекции ЛПС (12 мкг/3 мкл) в кЧС справа, слева вводили физраствор, третьей группе вводили физраствор билатерально. Одна из групп с введением ЛПС получала флувоксамин в дозе 50 мг/кг перорально ежедневно 21 день, со следующего дня после операции. Остальные животные получали физраствор. Все группы выведены из эксперимента через 60 дней после операции. Степень нейровоспаления и эффекты флувоксамина оценивали с помощью методов иммуногистохимии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и поведенческих тестов «Открытое поле» (ОП), «Цилиндр» и «Сужающаяся дорожка» (СД).

Введение ЛПС по сравнению с контрольной группой привело к значимому снижению двигательной активности в ОП, нарушению координации и асимметрии движений в тестах СД и «Цилиндр». Выявлено повреждение дофаминергических нейронов в кЧС, *увеличение количества микроглии и активация астроцитов по нейротоксическому фенотипу, уменьшение содержания дофамина в стриатуме. Флувоксамин значимо препятствовал развитию негативного действия ЛПС.*

Введение ЛПС в кЧС является ценным инструментом для моделирования *in vivo* прогрессирующей дофаминергической нейродегенерации, связанной с нейровоспалением. **Антидепрессанты с противовоспалительными свойствами могут найти своё место в базисной терапии БП.**

### **ЭНДОКАННАБИНОИД 2-АРАХИДОНОИЛ-ГЛИЦЕРОЛ ВЫЗЫВАЕТ РОСТ РАЗМЕРА КВАНТОВ АЦЕТИЛХОЛИНА В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ МЫШИ С УЧАСТИЕМ КГРП**

Тарасова Е. О. \*, Чернышев К. А., Богачева П. О., Гайдуков А. Е.

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

\*e-mail: cate1990@list.ru

2-арахидоноил-глицерол (2-АГ) – хорошо известный эндоканнабиноид, оказывающий регуляторное действие в синапсах центральной и периферической нервной системы. Недавно мы выявили способность 2-АГ увеличивать размеры квантов ацетилхолина (АХ), действуя на пресинаптические каннабиноидные рецепторы CB1 типа в нерв-



но-мышечных синапсах мышцы. Аналогичный прирост размера кванта АХ наблюдается в моторных синапсах мышцы и при рецепторном действии кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП), вызывающем стимуляцию накачки АХ в везикулы. В связи с этим, в данной работе изучали вопрос: может ли 2-АГ приводить к росту размеров квантов АХ, а тем самым и к увеличению амплитуды миниатюрных потенциалов концевых пластинок (МПКП) и потенциалов концевых пластинок (ПКП), действуя не напрямую, а опосредованно, вызывая выброс КГРП. С этой целью при помощи стандартного микроэлектродного метода в нервно-мышечных препаратах диафрагмы мышцы проводили регистрацию МПКП и вызванных электрической стимуляцией нерва (50 Гц, 1 сек) ПКП. Оказалось, потенцирующее действие 2-АГ на амплитуду МПКП в синапсах действительно предотвращается блокадой КГРП-рецепторов, а также блокадой фосфолипазы С и рианодиновых рецепторов (РиР). Значит, экзогенный 2-АГ может влиять на спонтанную секрецию АХ, запуская при действии на СВ1-рецепторы терминалей каскад с участием фосфолипазы С и РиР, приводящий к выбросу КГРП и проявлению его эффектов в моторных синапсах мышцы. Увеличение амплитуды ПКП при действии 2-АГ также предотвращалось блокированием КГРП-рецепторов. Ранее мы наблюдали секрецию КГРП в ответ на тетаническую стимуляцию (30 Гц, 2 мин) моторных синапсов, причем при обязательном сохранении сократительной активности мышцы. При этом происходил КГРП-опосредованный посттетанический рост амплитуды МПКП. Поэтому мы проверяли, может ли тетаническая активность быть инициатором выброса 2-АГ из скелетных мышц при их сокращении и не оказывает ли он действие, подобное экзогенному 2-АГ. Оказалось, что посттетанический прирост амплитуды МПКП полностью предотвращается предварительной блокадой СВ1 рецепторов с помощью АМ 251 (1 мкМ). Таким образом, мы впервые показали, что как экзогенный, так и, по-видимому, образующийся при мышечном сокращении 2-АГ, могут, действуя на СВ1-рецепторы терминалей, запускать каскад, приводящий к выбросу нейрогенного КГРП и далее к КГРП-опосредованному увеличению размера кванта АХ. Полученные данные существенно расширяют представления о спектре активности каннабиноидов в синапсах

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00065.*

### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ТРАНСПОРТЕРОВ ГАМК В НЕРВНО-МЫШЕЧНОМ СИНАПСЕ МЫШИ**

Федоров Н. С.<sup>1,2,\*</sup>, Сибгатуллина Г. В.<sup>1</sup>, Маломуж А. И.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биофизики и биохимии федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», г. Казань

<sup>2</sup>Казанский федеральный университет, г. Казань

<sup>3</sup>Казанский национальный исследовательский технический университет им. А. Н. Туполева–КАИ, г. Казань

\*e-mail: trane.ask@mail.ru

К настоящему моменту установлено, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) играет важную сигнальную роль не только в функционировании центрального, но и периферического отделов нервной системы. Различные звенья ГАМКергической сигнальной системы недавно были обнаружены в области нервно-мышечного синапса млекопитающего и показана модуляторная роль аминокислоты в процессах нейросекреции ацетилхолина (Malomouzh et al., 2015) и сокращения скелетной мышцы (Lenina et al., 2019). При этом, практически ничего не было известно о таком аспекте ГАМКергической сигнализации, как о системе обратного захвата (мембранных транспортерах ГАМК).

Цель настоящего исследования заключалась в идентификации транспортеров ГАМК и оценки влияния их активности на силу сокращения поперечно-полосатой мышцы при не прямой и прямой стимуляции.

Эксперименты выполняли на нервно-мышечном препарате диафрагмы мышцы в строгом соответствии с принятыми биоэтическими нормами, используя методы тензометрии и иммуногистохимии.

Было установлено, что такие блокаторы ГАМК транспортеров, как бета-аланин (1 мМ) и нипекотиковая кислота (10 мМ), приводят к снижению силы сокращений мышцы при стимуляции двигательного нерва с частотами 10, 20, 40, 50 и 70 Гц (по 20 стимулов в «пачке»). В случае же прямой стимуляции мышцы аналогичными паттернами раздражения в присутствии обоих ингибиторов никакого уменьшения сократительной активности отмечено не было. Далее, нами было выявлено, что иммуногистохимический профиль транспортеров ГАМК, визуализируемых в области нервно-мышечного контакта, соответствует именно ГАТ-2 транспортерам, но не ГАТ-1 или ГАТ-3.

Таким образом, наши результаты свидетельствуют о том, что в нервно-мышечном синапсе имеет место эндогенное выделение молекул ГАМК, а в области нервно-мышечного синапса локализуются ГАТ-2 транспортеры, активность которых влияет на силу мышечного сокращения. Это влияние осуществляется, вероятнее всего, за счёт удаления ГАМК, выделяемого при стимуляции двигательного нерва и активирующего ГАМК рецепторы. Именно активация последних и приводит к падению силы сокращения поперечно-полосатой мускулатуры.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00330, <https://rscf.ru/project/23-25-00330/>.*

## ВЛИЯНИЕ СПИНАЛИЗАЦИИ НА ДИНАМИКУ СОКРАЩЕНИЙ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ КРЫСЫ ПРИ АКТИВАЦИИ P2-РЕЦЕПТОРОВ

Хайруллин А. Е.\* , Ефимова Д. В., Гришин С. Н., Зиганшин А. У.

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: khajrulli@ya.ru

Травма спинного мозга, периферических нервов сопровождается выделением провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые могут усиливать активность нейронов. Среди медиаторов повреждения особо можно выделить АТФ, которая вовлечена в процессы формирования острой и хронической нейропатической боли, и чрезмерное её высвобождение травмированной тканью ведет за собой активацию P2-рецепторов, что в дальнейшем может повлиять на механизмы вторичного повреждения тканей. При общей изученности эффектов АТФ на ПНС, патофизиологическая роль пуринергического сигнального звена при спинализации не раскрыта.

Объектом исследования выступали *m. soleus*, *m. EDL* и *m. diaphragma* интактных крыс и животных после перенесенной спинализации. Через 7 дней после операции животных наркотизировали, обескровливали и выделяли мышцы с культями нервов, которые фиксировали за оба сухожильных конца и погружали в стаканчики объемом 10 мл, наполненные раствором Кребса–Хензелейта. Параметры сократительных ответов регистрировались механографическим методом. Для оценки эффектов лигандов в ванночку добавляли 100 мкМ АТФ и через 7 мин оценивали механические ответы мышц. Затем мышцу промывали раствором Кребса и инкубировали с раствором сурамина (100 мкМ) в течение 20 мин с последующим добавлением АТФ и вновь регистрировали механические ответы мышц. Статистическую значимость оценивали с помощью критерия Стьюдента для независимых и попарно сопряженных выборок.

Сократительные ответы *m. soleus* и *m. EDL* после спинализации демонстрируют разнонаправленные изменения в силе сокращений ( $p < 0.05$ ) и модификацию временных параметров. В отличие от них *m. diaphragma* сохраняет стабильность амплитудно-временных параметров, что может быть связано с более высоким положением тел мотонейронов диафрагмального нерва, в меньшей степени затронутых при спинализации. Кроме того, мы показали снижение модулирующей активности основного эндогенного агента–АТФ в холинергическом синапсе локомоторных мышц вследствие спинализации (повреждения спинного мозга) на уровне Th6–Th7 в сравнении с интактными животными.

Продемонстрированная нами аномальная модуляция АТФ нервно-мышечного перехода предоставляет доказательства дегенерации аксонов и предполагает, что транссинаптическая дегенерация двигательных нейронов может происходить ниже уровня поражения спинного мозга у пациентов с подобными травмами.

Финансовая поддержка: грант 2/22-5 ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России на проведение научных исследований в рамках Программы развития Университета.

## Симпозиум Физиология труда. Современное состояние и перспективы

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ ЛЕТНОГО ТРУДА

Благинин А. А.<sup>1\*</sup>, Ушаков И. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ГНЦ РФ–Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

\*e-mail: blaginin60@rambler.ru

Развитие авиации, усложнение авиационных комплексов, расширение области применения летательных аппаратов вызывает необходимость решения новых проблем авиационной медицины. Физиология летного труда (ФЛТ) является областью авиационной медицины, изучающей особенности жизнедеятельности человека при действии факторов авиационного полета с целью разработки средств и методов сохранения профессионального здоровья, летного долголетия, качества жизни и безопасности профессиональной деятельности.

Учитывая 114-летний опыт авиационной медицины, следует отметить, что основные задачи ФЛТ по изучению влияния факторов полета, исследованию психофизиологических особенностей деятельности летчиков, нормированию летной нагрузки, физиологическому обоснованию использования средств жизнеобеспечения и аварийного спасения летного состава, медицинскому обеспечению полетов успешно решены. В этом отношении базовыми для ФЛТ являются классические труды И. М. Сеченова, И. П. Павлова, Л. А. Орбели, П. К. Анохина, В. В. Стрельцова, С. А. Гозулова, С. А. Бугрова, В. А. Пономаренко, Г. П. Ступакова. Вместе с тем, анализ существующей системы медицинского обеспечения полетов, авиационной аварийности, профессиональной дисквалификации авиационного персонала позволил выделить современные проблемы ФЛТ:

- влияние факторов полета самолетов 5 поколения и перспективных авиационных комплексов на функциональное состояние и работоспособность летчика;
- выявление механизмов потери пространственной ориентации в полете, как ведущей причины авиационных

- происшествий;
- совершенствование профессионального отбора летчиков с учетом генетических особенностей, индивидуальных эмоциональных и волевых характеристик, гипоксической и стресс-устойчивости;
  - использование методов дополненной виртуальной реальности в системе подготовки к различным видам полетов;
  - донологическая диагностика, выявление пограничных функциональных состояний;
  - систематизация рисков снижения надежности деятельности;
  - совершенствование психофизиологической подготовки с учетом парциальной недостаточности здоровья;
  - влияние факторов полета на организм летчиков женского пола в различные фазы овариально-менструального цикла;
  - сохранение профессионального здоровья летчиков юго-восточной Азии, Африки, эксплуатирующих самолеты российского производства;
  - бережное и объективное изучение исторического наследия авиационной медицины.

### **ОПЫТ ПРЕПОДАВАНИЯ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ В КАЗАНСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

Блохина А. С.\*<sup>1</sup>, Силантьева Д. И., Ситдикова Г. Ф.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань*

\*e-mail: AnSLifanova@kpfu.ru

Образовательная среда в современном мире требует поиска новых подходов подачи информации для успешного усвоения материала студентами и повышения их интереса к обучению. В 2014 году в Казанском федеральном университете был создан Институт фундаментальной медицины и биологии на базе биологического факультета. Нормальная физиология является одной из основных фундаментальных дисциплин в медицинском образовании, в связи с чем перед коллективом кафедры физиологии человека и животных встал задача разработки программы, удовлетворяющей потребности современного медицинского образования. Структура данной дисциплины включает в себя проведение лекционных и практических занятий.

В данной программе используется несколько подходов. Во-первых, это рассмотрение основных тем на лекциях, где освящаются не только классические вопросы физиологии, но и представлены современные научные данные. Во-вторых, в конце лекции для закрепления материала проводятся проверочные работы. Основная часть программы разбирается на практических занятиях, которые включают в себя лабораторные работы и коллоквиумы. В лабораторных работах используются практические задания и виртуальные эксперименты. Структура лабораторной работы приближена к форме изложения научно-исследовательского отчета или научной статьи, что позволяет развивать у студента навыки письменной научной коммуникации. При этом формой отчета является не только письменное оформление лабораторных работ, но и их защита в устной форме. Каждый блок лабораторных работ завершается проведением коллоквиума, подготовка к которому предполагает самостоятельный анализ учебного материала с последующим обсуждением на занятии. При оценивании ответов учитывается умение кратко и последовательно изложить суть изучаемых процессов, сопровождая ответ наглядными схемами. Кроме того, для повышения мотивации к своевременному разбору материала в течение семестра предусмотрено поощрительное участие в олимпиаде, являющейся командной научной игрой с этапом, включающим в себя личный вклад каждого участника. Победившая команда считается достойной досрочного присуждения высшего балла за экзамен. Данное мероприятие имеет популярность у студентов, что видно из проводимых опросов для получения обратной связи. Таким образом, многоуровневый подход позволяет не только дать студентам необходимые знания, но и развивать способность к критическому и аналитическому мышлению, развивает навыки общения и командной работы.

### **ФИЗИОЛОГИЯ ТРУДА В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА**

Бухтияров И. В.<sup>1,2\*</sup>, Сериков В. В.<sup>1</sup>, Юшкова О. И.<sup>1</sup>, Капустина А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», г. Москва*

<sup>2</sup>*ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: ivbukhtiyarov@mail.ru

В условиях современного производства вопросы повышения функциональных ресурсов организма работающего человека особенно актуальны, в связи с этим интерес к проблеме утомления в области физиологии труда возрастает. Важное направление физиологии в теории утомления при физическом труде связано с именем Алексея Александровича Ухтомского (Ухтомский, 1956), дальнейшее развитие проблемы утомления нашло отражение в работах известных физиологов труда (Розенблат, 1975).

На конференции «Физиология и психология трудовой деятельности» посвященной 90-летию со дня рождения Ю. В. Мойкина (октябрь 2022 г.) представлена система формирования утомления, переутомления при локальных и других видах мышечных нагрузок. На основе изучения функционального состояния работников многочисленных

профессий физического труда выделены информативные динамометрические показатели, электромиографические критерии оценки уровня утомления. Ю. В. Мойкиным (Мойкин и соавт., 1987) и его учениками показана важная роль величины мышечного напряжения (в процентах от максимальной произвольной силы – МПС данной мышцы или групп мышц). Ю. В. Мойкин сформулировал новую теорию генезиса утомления при мышечной работе, которая в соответствии с основными положениями теории П. К. Анохина определяет значение периферических и центральных образований нервно-мышечного аппарата в развитии утомления.

В настоящее время актуальность проведенных Ю. В. Мойкиным исследований определяется выраженной распространенностью профессиональных заболеваний, связанных с воздействием физических перегрузок и перенапряжением отдельных органов и систем (16,7% от всех впервые выявленных профессиональных заболеваний в РФ в 2021 году).

Результаты научной деятельности Ю. В. Мойкина обосновывают дальнейшие направления исследований в физиологии труда – совершенствование гигиенической классификации тяжести и напряженности труда, разработка принципов, основ дифференцированной диагностики утомления, переутомления и системы мониторинга текущего функционального состояния, научное обоснование комплекса оздоровительных мероприятий для сохранения здоровья и обеспечения трудового долголетия работников.

### **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ФИЗИОЛОГИИ ТРУДА: ОТ АНАЛИЗА ПРОШЛОГО К СИНТЕЗУ БУДУЩЕГО**

Бухтияров И. В.<sup>1</sup>, Ушаков И. Б.<sup>2</sup>, Богомолов А. В.<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова РАН, г. Москва

<sup>2</sup>ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com

Необходимость обеспечения продления работоспособности и сохранения здоровья работников требует реализации мероприятий по обеспечению комфортных условий их профессиональной деятельности. При этом критерии комфорта должны основываться на результатах диагностики функциональных состояний, определяемых наличными характеристиками тех свойств, функций и качеств организма, которые прямо или косвенно влияют на осуществление профессиональной деятельности. Постоянные стремительные изменения структуры и условий осуществления конкретной профессиональной деятельности человека, обусловленные научно-техническим прогрессом, определяют необходимость постоянного совершенствования методического обеспечения диагностики функциональных состояний человека в процессе деятельности.

Для анализа состояния и определения приоритетных направлений совершенствования диагностики функциональных состояний использовались методы физиологии труда, медицины труда, системного анализа, информатики, психологии труда, инженерной психологии и эргономики.

Показано, что методы диагностики функциональных состояний требуют совершенствования с опорой на результаты фундаментальных физиологических исследований, определяющих подходы к диагностике состояний человека в процессе деятельности. Ближайший прогресс развития этих методов связывается с реализацией принципиально новых возможностей сбора и обработки информации об активности функциональных систем организма человека при выполнении деятельности, обеспечиваемых современными информационно-телекоммуникационными технологиями. С помощью таких технологий обеспечивается возможность регистрации показателей активности функциональных систем организма без помех осуществлению профессиональной деятельности с возможностью сбора и обработки получаемых массивов психофизиологической информации в реальном времени. На примере психофизиологического обеспечения деятельности специалистов авиационной промышленности показано, что регистрация и обработка такой информации в реальном времени открывает новые возможности сохранения здоровья работающих, изучения влияния на него окружающей и производственной среды с целью разработки комплексной системы профилактики профессиональных и производственно обусловленных заболеваний.

*Финансовая поддержка: грант Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ РФ № НШ- 122.2022.1.6.*

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПРИНИМАЕМОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ И РАБОЧЕЙ НАГРУЗКИ У СТУДЕНТОВ**

Загулова Д. В.<sup>1,2\*</sup>, Колобовникова Ю. В.<sup>1</sup>, Бухрякова Д. А.<sup>1</sup>, Аксенова М. Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

<sup>2</sup>Балтийская Международная Академия, г. Рига, Латвия

<sup>3</sup>«НИИМЧ им. акад. А. П. Авцына» ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского», г. Москва

\*e-mail: zagulova.d@ssmu.ru

**Введение.** В процессе обучения студенты подвержены различным рабочим нагрузкам, среди которых на первый план выдвигаются информационные нагрузки, способные становиться негативными факторами и в плане качества подготовки специалистов, и в провокации нарушений когнитивного здоровья. Выявление компонентов воспри-

нимаемых информационных нагрузок и взаимосвязь их с субъективной рабочей нагрузкой необходимо для решения вопросов оптимизации процесса обучения.

**Цель исследования:** оценить воспринимаемую информационную нагрузку (ВИН), как один из компонентов, формирующих субъективную рабочую нагрузку.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 82 студента СибГМУ, 25 мужчин и 57 женщин,  $19,83 \pm 3,03$  лет. Рабочую нагрузку (РН) определяли с помощью валидированной русскоязычной версии опросника NASA-TLX. Для оценки ВИН использовали 10-ти бальный семантический дифференциал по 5 шкалам: Слишком много информации (МИ), Низкое качество доступной информации (НК), Сложность поиска качественной информации (СП), Недостаточно времени (НВ) и Общая информационная нагрузка (ОИН). Исследование вклада ВИН в РН проводили с помощью моделирования структурными уравнениями с применением метода частичных наименьших квадратов PLS-SEM в программе Smart PLS-3.3.3. Критический уровень  $\alpha$  для непринятия нулевой гипотезы был 0,05

**Результаты.** Анализ шкал NASA-TLX показал, что компонент Умственные способности как высоко значимый отметили 76,8 % студентов, Усердие – 63,4 %, Время – 59,8 %, Успешность – 39,0 %, Напряжение – 31,7 % и Физическая нагрузка – 11,0 %. Высоко значимым компонент НВ был у 63,4 % студентов, МИ – у 56 %, СП – у 35,4 % и НК – у 18,3 %.

Использование PLS-SEM выявило, что наибольший вклад в РН был у СП ( $\beta=0,401$ ;  $p < 0,001$ ) и МИ ( $\beta=0,201$ ;  $p < 0,001$ ), наименьший у НВ ( $\beta=-0,172$ ;  $p=0,045$ ), а фактор НК не имел прямого влияния на РН. При этом информационная нагрузка объясняла только  $22,6 \pm 2,5$  % изменений РН.

**Заключение.** Показано, что у студентов лишь небольшая часть РН определяется включенными в исследование компонентами информационной нагрузкой. Это может объясняться как тем, что по шкалам ВИН не было достаточного разброса данных и для PLS-SEM в исследование необходимо включать более широкую аудиторию, так и тем, что факторы информационной нагрузки, предложенные в исследовании, не являются исчерпывающими и, что надо выявлять факторы воспринимаемой информационной нагрузки, которые более значимы для рабочей нагрузки у студентов во время обучения в вузе.

## РОЛЬ НАПРЯЖЕННОСТИ ТРУДА В ФОРМИРОВАНИИ УМСТВЕННОГО УТОМЛЕНИЯ И МЕРЫ ЕГО ПРОФИЛАКТИКИ

Зибарев Е. В. \*, Кравченко О. К., Никонова С. М.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», г. Москва*

\*e-mail: zibarevgeny@gmail.com

**Введение.** Состояние умственного утомления является неизбежным следствием выполнения высоконапряженных работ. Оно связано не только со снижением эффективности труда, но и с рисками совершения ошибок, опасность которых, наиболее высока в тех профессиях, в которых есть ответственность за безопасность людей, материальные ценности, окружающую среду. К числу профессий, в которых труд работников признан «сверхинтенсивным, экстремальным», относятся пилоты (Матюхин и соавт., 2003). Предупреждение рисков утомления при выполнении таких работ, является условием сохранения здоровья работников, обеспечения надежности, качества и безопасности их деятельности.

**Методы исследования.** Используются объективные (хронометраж, измерение и расчет сенсорных, информационных, интеллектуальных, эмоциональных нагрузок) и субъективные (анкетные) методы измерения и учета показателей напряженности труда (НТ), а также психофизиологические методы выявления утомления на примере выполнения профессиональной деятельности пилотов при моделировании условий полета на авиационных тренажерах.

**Результаты.** Установлены высокие уровни НТ в течение полета: плотность сигналов в час – в среднем до 2353, максимально – до 7405; длительность сосредоточенного наблюдения – до 98 %; число объектов одновременного наблюдения – до 41, что выходит далеко за пределы, предусмотренные нормативными документами для вредных условий труда класса 3.2. Предложен новый показатель для оценки НТ – информационная нагрузка, уровни которой могут достигать предела возможности восприятия человеком – до 36,5 бит/с и более. Выявлена большая распространенность признаков утомления у пилотов – неполное восстановление после предыдущей смены, микросон в полете, замедленные реакции, ошибки деятельности, снижение скорости реакции, концентрации внимания и памяти, увеличение количества ошибок деятельности, снижение способности организма к физиологическому восстановлению по показателям состояния центральной нервной и сердечно-сосудистой систем и глазодвигательной активности и др.

**Заключение.** Разработана система управления рисками умственного утомления у работников, выполняющих высоконапряженные виды работ, включающая новые критерии оценки и методы контроля НТ, методы и алгоритмы выявления состояния утомления, оценку индивидуального риска и формирование групп риска для проведения персонализированных комплексов профилактики.

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АВИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ**

Кузьмина А. Ю.\*

*ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: au\_kuzmina@mail.ru

Авиационная медицина – одна из молодых специальностей. Датой ее основания в России считают 14 июля 1909 г., когда на заседании Императорского Всероссийского аэроклуба было принято решение о необходимости проведения медицинских осмотров перед совершением полетов. Для разработки вопросов медицинского обеспечения безопасности полетов и повышения уровня авиамедицинских знаний была создана первая в мире кафедра авиационной медицины (с 1980 г. – авиационной и космической медицины) при Центральном институте усовершенствования врачей Министерства здравоохранения СССР (ныне ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России). Основателем этой кафедры был В. В. Стрельцов (1902-1947) – представитель физиологической школы, ученик Л. А. Орбели. Он возглавлял кафедру с 1939 по 1947 г.

Важными разделами авиационной медицины являются авиационная физиология и авиационная патофизиология. Авиационная физиология изучает следующие основные вопросы:

функционирование систем организма в условиях действия факторов полета (физиологические изменения у здоровых лиц и у лиц с отклонениями в состоянии здоровья),

- физиология летного и диспетчерского труда, включая
- физиологические основы трудовой деятельности (физиологические основы пространственной ориентировки, формирование рабочих навыков, развитие утомления, его профилактика),
- физиолого-гигиенические характеристики трудового процесса (тяжесть, напряженность, вредность и опасность труда),
- физиологию трудовых процессов (проблема стресса и адаптации, психофизиологическая подготовка к полету),
- физиологическую рационализацию труда (нормирование летного и диспетчерского труда, условия отдыха, профилактика профессиональной патологии, сохранение здоровья и летное долголетие),
- физиологические ритмы (изучение основных биологических ритмов, прежде всего циркадианного; влияние полетов на организм; десинхроноз, его виды, основные проявления и профилактика),
- физиологические основы рационального питания (изменение обмена веществ при воздействии факторов полета и условий труда, физиологическая стоимость выполняемой работы, разработка норм рационального питания).

Таким образом, «физиология является научной основой всей медицины» (Комендантов, 1983), а авиационная медицина является частью медицины и науки, в целом. Для целостного и глубокого понимания вопросов авиационной медицины требуется изучение вопросов авиационной физиологии.

**УРОВЕНЬ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ КАК КРИТЕРИЙ  
АДАПТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗМА**

Мулик А. Б.\*

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: mulikab@mail.ru

Охрана и укрепление здоровья работающего населения являются одной из приоритетных задач социальной и экономической политики РФ. Трудовая деятельность зачастую сопровождается повышенными физическими и психоэмоциональными нагрузками, сложностью и многообразием решаемых задач, частым нарушением временного стереотипа трудовой нагрузки и несогласованностью её с биологическими ритмами (Дорошевич и соавт., 2003). Учитывая выраженную значимость режима трудового дня, как потенциального фактора функциональной дизадаптации, были предприняты экспериментальные исследования дневной динамики адаптационных реакций на тестовые нагрузки у лиц с различным циркадианным хронотипом и уровнем общей неспецифической реактивности организма (УОНРО). УОНРО – генетически обусловленный, интегративный критерий гомеостаза, отражающий степень общей чувствительности и реактивности организма к различным экзогенным воздействиям (Мулик и соавт., 1990). Разработаны методики оценки УОНРО человека и лабораторных животных посредством учета порога болевой чувствительности (Мулик, 1998). Определено, что вне зависимости от времени дня индивиды с высоким УОНРО, обладая преимущественно вечерним хронотипом, отличаются фоновой симпатикотонией, вегетативная реактивность у них устойчиво снижается от утренних к вечерним часам. У лиц со средним УОНРО активность симпатического компонента вегетативной нервной системы проявляется в утренние и дневные часы. Испытуемые с низким УОНРО только в утренние часы характеризуются преобладанием активности симпатического компонента вегетативной нервной системы. По результатам исследования разработаны оптимальные подходы к индивидуализации оценки, мониторинга и прогнозирования функциональных состояний организма применительно к реальным условиям жиз-

недеятельности человека, посредством комплексного учета циркадианного хронотипа и УОНРО. Оптимизирован алгоритм здоровьесберегающего сопровождения представителей группы риска функциональной дизадаптации при предъявлении плановых физических нагрузок. Создана универсальная матрица профессиограммы, определяющая базовый набор функциональных и психофизиологических качеств человека применительно к группам профессий в системах «человек–человек», «человек–техника», «человек–художественный образ», «человек–природа», «человек–знаковая система» (Способ определения профпригодности человека к основным типам профессий. Патент на изобретение RU266105; Программа автоматизированного профориентационного тестирования RU2012615600).

*Финансовая поддержка: грант ФЦП «Научно- и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК № П1262); гранты Российского фонда фундаментальных исследований № 14-06-96504, 15-06-08034, 17-16-34019, 20-013-00145; Программа стратегического лидерства «Приоритет–2030».*

## ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ У МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

Смагулов Н. К. \*, Агеев Д. В.

*Казахдинский университет им. акад. Е. А. Букетова, г. Караганда, Республика Казахстан*

\*e-mail: msmagulov@yandex.ru

**Введение:** Труд медицинских сестер требует выносливости, предполагая высокую психоэмоциональную нагрузку, сама профессиональная деятельность предполагает высокий процент факторов, вызывающих стресс. **Методы исследования:** Объект исследования – медицинские сестры. Использовались физиологические, социологические и статистические методы. **Результаты.** По результатам анкетного опроса, 54,3%÷70,7% медицинских сестер в возрасте до 30 лет отметили условий труда на рабочем месте как удовлетворительные, 10% как неудовлетворительные. Ведущим негативным производственным фактором является не гиподинамия, а нервно-эмоциональная напряженность, из психологических качеств медицинским сестрам необходима: уверенность в себе и не теряться в сложных ситуациях. Уровень работоспособности по анкетам WAI (Work Ability Index) в возрастной динамике снижался с уровня «хорошая работоспособность» в группе «до 30 лет» до «удовлетворительная работоспособность» в группе «более 45 лет». Корреляционный анализ выявил высокую отрицательную зависимость между уровнем работоспособности (WAI) и стажем ( $r = -0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Оценка работоспособности по значению WAI подтверждается динамикой показателей, характеризующих личностную тревожность, артериальное давление и вариабельность сердечного ритма. Профессиональная деятельность медсестер способствует развитию СЭВ, почти у половины обследованных отмечалось проявление синдрома эмоционального выгорания, сформировавшимся хотя бы в одной из фаз. Оценка качества жизни (WHOQOL-26) показала, что ведущим показателем, обуславливающего динамику развитие СЭВ являлся показатель «Состояние здоровья», далее следовали «Микро-социальная поддержка», «Качество жизни» и «Самовосприятие». Регрессионный анализ показал, что несмотря на высокий и средний уровень тесноты корреляционной связи ( $0,4 \div 0,72$ ), только для 10,7÷22,7% дисперсии переменных симптомов СЭВ обусловлено влиянием показателей качества здоровья. При этом, у медицинских сестер отмечена низкая медицинская активность, не качественное отношение к собственному здоровью. **Заключение:** таким образом, медицинские сестры в процессе своей профессиональной деятельности подвергаются неблагоприятному воздействию производственных факторов, один из наиболее частых является стресс. Длительное воздействие профессионального стресса является причиной развития эмоционального выгорания (СЭВ), рост которого приводит к нарушению способности медицинских сестер качественному выполнению своих профессиональных обязанностей.

*Финансирование. Работа была проведена за счет средств авторов.*

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ФИЗИОЛОГИИ ВОЕННОГО ТРУДА

Сысоев В. Н.\*

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: vnsiy@mail.ru

Физиология военного труда определяется как наука, изучающая закономерности и механизмы функционирования организма военнослужащих в условиях военного труда и разрабатывающая мероприятия по сохранению военно-профессиональной работоспособности и здоровья личного состава.

Среди актуальных научно-практических задач, решаемых физиологией военного труда, можно выделить следующие:

1. Изучение влияния факторов и условий на организм военных специалистов: интенсивные физические нагрузки, высокие и низкие температуры, измененная газовая среда, вибрации, гиподинамия, сенсорная депривация, монотония, электромагнитные излучения, нарушения естественных биологических ритмов, нервно-эмоциональное напряжение и многое другое. Принципиально важным является раскрытие характера и механизмов влияния на организм человека не только каждого из них в отдельности, но и при их сочетанном воздействии. Вариантов таких сочетаний оказывается очень большое количество, что обусловлено постоянным обновлением боевой техники, эки-

пировки и способов их использования. Получаемые при этом данные реализуются в целях нормирования факторов обитаемости, совершенствования пищевых рационов, разработке режимов труда и отдыха, мероприятий по профилактике профессиональных заболеваний и др.

2. Исследование закономерностей и механизмов военно-профессиональной адаптации. Накопленный к настоящему времени опыт свидетельствует, что при этом необходимым является изучение как общих закономерностей, так и своеобразия адаптационного процесса применительно к тем или иным конкретным условиям.

3. Проблема военно-профессиональной работоспособности, при этом имеется ввиду исследование физиологических, психологических и социальных факторов, определяющих возможности человека применительно к конкретной профессиональной деятельности. И, несмотря на традиционный интерес физиологии труда к этой проблеме, до настоящего времени остаются не в полной мере изученными как общие закономерности, определяющие эффективность, так и ее конкретные прикладные аспекты.

4. Проблема разработки мероприятий и способов коррекции функциональных состояний, направленных на сохранение работоспособности, оптимизацию адаптации, профессиональную реабилитацию.

5. Разработка принципов и методов профессионального отбора и оптимизации обучения. Это обусловлено усложнением деятельности в процессе военного труда специалистов, имеющей преимущественно операторский характер, а также сокращением сроков обучения. Накопленный опыт к настоящему времени убедительно говорит об очевидной зависимости успешной профессиональной деятельности от личностных качеств человека. Вот почему интенсивно ведутся работы по психофизиологическому анализу военных профессий и изысканию методов оценки психофизиологического статуса человека.

## **ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩЕГО СОПРОВОЖДЕНИЯ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ**

Улесикова И. В.\*

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: ulesikovairina@mail.ru

Современная система высшего образования предъявляет повышенные требования к уровню здоровья студенческой молодежи. Воздействие факторов образовательной среды сопровождается различными по направленности реакциями физиологических систем организма, которые до определенной величины нагрузки характеризуются состоянием функционального оптимума или адекватной мобилизации. По мере продолжения работы, поддержание ее необходимого качества достигается путем мобилизации дополнительных функциональных резервов, что приводит к появлению донозологических состояний, а также формированию скрытых и явных нозологий. В этой связи актуален поиск подходов к оценке адаптационного потенциала учащихся для персонализации здоровьесберегающих мероприятий в вузе. В исследовании участвовало 136 студентов Волгоградского государственного университета, дифференцированных на три группы: – с высоким, средним и низким уровнем общей неспецифической реактивности организма (УОНРО). Оценка УОНРО, как интегративного показателя функционального статуса организма, выполняли посредством учета порога болевой чувствительности (Мулик и соавт., 2009). Функциональное состояние организма определяли по стандартным показателям кардиоинтервалографии. Частотный анализ variability сердечного ритма выявил два принципиальных момента. Во-первых, во всех группах наблюдения фиксировалось резкое падение (в среднем на 65%) мощности диапазонов высоких частот (HF) при предъявлении физической нагрузки, на фоне выраженного увеличения значений HF (в среднем на 62%) при предъявлении психоэмоциональной нагрузки. Во-вторых, в группе испытуемых с высоким УОНРО физическая нагрузка вызвала значительное увеличение (на 54%) мощности диапазонов низких частот (LF), при её снижении (на 30%) в группе лиц с низким УОНРО. Полученные результаты свидетельствуют о том, что именно физическая нагрузка, в отношении индивидов обладающих высоким УОНРО, является фактором риска развития симпатикотонии, что наделяет их выраженной ситуативной стрессреактивностью. В результате исследования обоснована целесообразность использования уровня общей неспецифической реактивности в качестве критерия адаптационного потенциала организма, применение которого позволяет прогнозировать индивидуальный риск дезадаптации у студентов, в стандартных условиях учебного процесса.

*Финансовая поддержка: Программа стратегического лидерства «Приоритет – 2030».*

## **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОГО ТРУДА**

Шупорин Е. С.\*

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», г. Москва*

\*e-mail: ppe-lab@irioh.ru

Несмотря на значительный рост автоматизации производств, профессиональная заболеваемость, связанная с воздействием физических перегрузок, в 2021 году заняла третье ранговое место в структуре профессиональной патологии и составила 16,7%. В этой связи перспективным направлением является развитие технологий промыш-



ленных экзоскелетов. В ФГБНУ «НИИ МТ» проведены лабораторные испытания промышленного экзоскелета «ProExo» производства ООО «ЭКЗО СОЛЮШЕНС» с целью оценки безопасности и эффективности его применения. Было привлечено 12 добровольцев. Смоделирована трудовая деятельность, соответствующая классу 3.1 (вредные условия труда) в соответствии с Р 2.2.2006-05. Модель работы, заключалась в подъеме и перемещении ящика с грузом (25 кг). Длительность 180 минут. Добровольцы работали с применением промышленного экзоскелета и без него. Оценивались следующие параметры: амплитуды движений, АД, ЧСС, газообмен, метаболический эквивалент (МЕТ), энерготраты, ЭНМГ, тонус и жесткость мышц, контроль общего состояния добровольцев, регистрация жалоб и анализ оценок комфорта и эффективности работы в нем путем интервьюирования и анкетирования. Применение экзоскелета не вызывает значимых ограничений амплитуд движений, оказывает дисциплинирующее влияние на осанку работника поддерживая спину в ровном положении при поднятии груза. Выявлено значимое снижение показателей газообмена и МЕТ на 3-12% и тенденция к снижению энерготрат (до 25%) у 55% добровольцев. Выявлено снижение воздействия физической нагрузки на мышцы рук, ног и спины от 24% до 45%. Полученные результаты указывают на тенденцию к снижению воздействия физической нагрузки на организм работника за счет применения промышленного экзоскелета. По мнению добровольцев, применение экзоскелета снижало физическое напряжение / утомление в ходе выполнения производственной операции. Применение промышленного экзоскелета «ProExo» является безопасным и эффективным для работников физического труда при выполнении ими производственных операций, аналогичных разработанной модели. Заключение о безопасности и эффективности применения представленного промышленного экзоскелета для каждого конкретного рабочего места целесообразно формировать отдельно, основываясь на особенностях производственных условий.

## **Постерная секция: Физиология труда. Современное состояние и перспективы**

### **МОТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ У ИСПЫТУЕМЫХ В ЭКЗОСКЕЛЕТЕ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗАДАЧИ С ВИЗУАЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ**

Бабанов Н. Д.\*

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина», г. Москва*

\*e-mail: n.babanov@nphys.ru

Исследование организации позы и движений человека в устройствах, ограничивающих степени свободы, таких как экзоскелеты, является новым направлением, которое становится все более значимым для практических применений. В случае применения пассивного экзоскелета нижних конечностей привычная организация позы и движений модифицируется. Таким примером является «гибридная поза» в экзоскелете. Целью исследования являлось изучить качество управления целенаправленными движениями и позой при искусственном ограничении подвижности нижних конечностей в условиях изменённого характера проприоцептивной афферентации.

В исследовании участвовало 40 мужчин возрастом от 18 до 25 лет, не имеющие выявленных заболеваний суставов. Применялись пассивные экзоскелеты. Одновременно регистрировались показатели поверхностной электромиографии (ЭМГ) и опорной реакции (общий центр давления – ЦД). Регистрировалась активность мышц обеих рук и ног. Исследование состояло из двух блоков наблюдений. Первый блок был направлен на изучение влияния зрительной составляющей на контроль позы. Во втором блоке испытуемые поочередно управляли силовым джойстиком каждой рукой из положения сидя на табурете и в экзоскелете. Длительность каждого этапа и отдых составляли 1 минуту. Применялись методы непараметрической статистики.

При управлении левой рукой в экзоскелете значение критерия энергоэффективности управления увеличилось с 3940 мДж/сек до 4643 мДж/сек ( $p = 0.048$ ) по сравнению с управлением левой рукой сидя на табурете. Управление джойстиком левой рукой в экзоскелете менее скоординировано по сравнению с управлением сидя на табурете. Несмотря на то, что различие не значимо при сравнении этапов в экзоскелете и сидя на табурете, наблюдается увеличение критерия энергоэффективности управления ( $p = 0.059$ ) между управлением правой рукой на табурете и левой рукой в экзоскелете, что подтверждает предположение о чрезмерной нагрузке на сенсомоторную систему человека при манипулировании в «гибридной позе».

Установлено, что успешность достижения результата целенаправленного движения руки одинакова в положении сидя и в «гибридной позе», однако во втором случае движение характеризуется более сложной траекторией прикладываемой силы.

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТИРОВКИ  
ЛЕТЧИКОВ**

Благинин А. А., Ляшедько С. П.\*

*Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: lyashedko.semen@gmail.com

Рассматриваются физиологические особенности процесса пространственной ориентировки летчиков в полете. Представлены сенсорные системы, участвующие в этом процессе, с указанием вклада каждой из них. Интерес к проблеме пространственной дезориентации в авиации не ослабевает, многие исследователи занимались изучением этого вопроса, однако кардинального улучшения пока не достигнуто. Это подтверждается анализом статистики авиационных происшествий и катастроф, причиной которых явились нарушения пространственной ориентировки. Пространственная ориентировка (ПО) является совместным результатом работы трех сенсорных систем: зрительной, вестибулярной и проприоцептивной. Для поддержания верной ПО летчик полагается, как на точное восприятие всех трех сенсорных систем, так и на их когнитивную интеграцию. Если информация от сенсорных систем (зрительной, вестибулярной и проприоцептивной) будут различаться по величине, направлению и частоте, результатом такого рассогласования может стать пространственная дезориентация (ПД). Зрительный анализатор наиболее важен в ПО, его вклад – 80%. Неверное представление о расстоянии, глубине и дальности пространственных ориентиров может привести к возникновению зрительных иллюзий. Вклад вестибулярного анализатора – 15%, он воспринимает изменение ускорения, но не способен отличить состояние покоя от постоянного движения, что может привести к вестибулярным иллюзиям. Проприоцептивная сенсорная система состоит из множества рецепторов, расположенных в коже, мышцах, сухожилиях и суставах, ее вклад – 5%. Неправильная интерпретация или неточность этих трех источников информации может привести к «межсенсорному конфликту», результатом которого будут различные иллюзии пространственного положения (зрительные или вестибулярные). Профилактика ПД летного состава несколько снизила аварийность, но эта причина до сих пор является основной причиной авиационных катастроф и затрагивает все виды авиации. ПД почти всегда является результатом сбоя в системе «летчик-самолет-среда» и нарушении процесса поддержания образа полета. Это вызвано несоответствием между сенсорными системами и может привести к различию в восприятии между фактическим и воспринимаемым положением самолета. Необходимость продолжения научных исследований по вопросам пространственной дезориентации летного состава не вызывает сомнений.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И НАДЕЖНОСТИ  
ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОПЕРАТОРА В УСЛОВИЯХ ВИРТУАЛЬНОЙ  
РЕАЛЬНОСТИ**

Горюшкина А. П.\*, Ковалев А. И.

*Московский государственный институт имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: anna.gorush@gmail.com

Проблема изучения взаимосвязи механизмов достижения оптимального функционального состояния и надежности профессиональной деятельности является актуальной в связи со стоящими задачами повышения эффективности труда человека, в частности реализации операторской деятельности. Целью данной работы стало изучение взаимосвязи динамики функционального состояния оператора и надежности его профессиональной деятельности с применением технологий виртуальной реальности.

Была разработана специальная среда виртуальной реальности, представляющая собой поток летящих линейно в сторону испытуемого объектов (небольших красных и белых шаров) с перечнем задаваемых признаков. Экспериментальный план представлял собой двухсерийное исследование. В первой серии испытуемый выполнял задачу на определение целевых стимулов (красные шары) в виртуальной среде при трёх скоростях движения стимула (45, 55 и 65 условных единиц), во второй серии испытуемый также выполнял задачу на дихотическое прослушивание. После каждого предъявления испытуемый заполнял опросник «Симуляторные расстройства», также фиксировались успешность выполнения основной задачи, задачи-дистрактора, происходила оценка внимания с помощью корректурной пробы Бурбона, индекс психического утомления с помощью методики «Острое умственное утомление» и уровня нервно-психической устойчивости (НПУ) с помощью методики Прогноз-2. Стимуляция предъявлялась в системе виртуальной реальности HTC Vive Pro.

В эксперименте приняли участие 24 испытуемых, которые были разделены на группы с низкой и средней НПУ. Обнаружено значимое влияние скорости движения стимулов на выраженность симуляторного расстройства ( $p=0,001$ ;  $df=2$ ;  $\eta^2=0,256$ ) – чем выше скорость, тем больше выраженность уровня дискомфорта у всех групп испытуемых. То есть увеличение скорости приводило к изменению функционального состояния. В группе с низкой НПУ возрастает индекс умственного утомления ( $p=0,028$ ;  $df=13$ ), в то время как в группе со средней НПУ значимых различий не обнаружено.

Таким образом, в ситуации мобилизации ресурсов организма для достижения показателей результативности деятельности группе с низкими значениями нервно-психической устойчивости потребовалось больше когнитивных

ресурсов, чем группе со средними показателями нервно-психической устойчивости, таким образом имея более высокую цену деятельности по сравнению с группой с средней нервно-психической устойчивостью.

### **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОНИТОРИНГУ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРОИЗВОДСТВ**

Ушаков И. Б.<sup>1</sup>, Бухтияров И. В.<sup>2</sup>, Солдатов С. К.<sup>1</sup>, Драган С. П.<sup>1</sup>, Богомолов А. В.<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова РАН, г. Москва

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: a.v.bogomolov@gmail.com

Исследование проблем возникновения, диагностики, течения и лечения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний требуют наличия информации о динамике изменения профессионального здоровья (от единичных физиологических реакций до выраженных изменений), возникающих вследствие единичных и кумулятивных эффектов действия факторов и условий профессиональной деятельности. Это, в свою очередь, обуславливает необходимость совершенствования средств и методов гигиенического мониторинга условий труда, направленного на идентификацию неблагоприятных факторов условий деятельности в интересах установления причинно-следственных связей между воздействием таких факторов и здоровьем работников.

Для реализации персонифицированного гигиенического мониторинга традиционно применяют индивидуальные приборы измерения дозы фактора условий деятельности, воздействующего на работника за определенный промежуток времени – дозиметры. Помимо широко известных дозиметров, предназначенных для измерения эквивалентной дозы ионизирующего излучения, разрабатываются дозиметры для измерения эквивалентных доз любых других физических факторов условий деятельности. Недостатком применения дозиметров в системе персонифицированного гигиенического мониторинга является их дороговизна и большие габариты дозиметров, предназначенных для одновременного мониторинга нескольких физических факторов условий деятельности. Поэтому для персонифицированного гигиенического мониторинга разработан подход, основанный на санитарно-гигиенической паспортизации объектов – источников потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности и радиочастотной идентификации траектории работника при выполнении задач профессиональной деятельности.

Апробация разработанного методического подхода в системе медицинского обеспечения специалистов, подвергающихся воздействию авиационного шума, показала возможность реализации персонифицированного гигиенического мониторинга с минимальными затратами на сбор информации о дозах потенциально опасных физических факторов условий профессиональной деятельности, получаемых работниками, что имеет существенное значение для обеспечения надежной деятельности и сохранения здоровья работников промышленных производств.

*Финансовая поддержка: грант Президента РФ по государственной поддержке ведущих научных школ РФ № НШ- 122.2022.1.6.*

---

## **Симпозиум Центральные механизмы сенсорного восприятия**

### **ЛОКАЛИЗАЦИЯ НЕПОДВИЖНОГО ИСТОЧНИКА ЗВУКА В ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЛОСКОСТИ В УСЛОВИЯХ МАСКИРОВКИ**

Агаева М. Ю.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: agamu\_1@mail.ru

В обычной жизни слушатели локализируют сигналы на фоне других мешающих звуков. Слуховая система должна выделить и вычислить дирекционные признаки сигнала из окружающего шума. Маскировкой называется явление, заключающееся в ухудшении восприятия одного стимула (сигнала) в присутствии другого стимула (маскера). В вертикальной плоскости локализация основана на изменениях в спектре сигнала, которые создаются в основном за счет отражений от ушных раковин, в меньшей степени от головы и туловища. В условиях маскировки происходит интерференция сигнала и маскера. Исследовано влияние маскера на локализацию сигнала в условиях свободного звукового поля в вертикальной сагиттальной плоскости.

Для создания сигнала и маскера были использованы шумовые посылки в диапазоне частот от 5 до 18 кГц. Сигнал и маскер были созданы из двух различных шумовых посылок. Маскер всегда находился под углом 90 град по элевации (над головой слушателя). Сигнал предъявлялся сагиттальной вертикальной плоскости в одном из четырех положений: 7,5 и 41 град по элевации спереди от слушателя и 139 и 172 град позади головы слушателя. Сигнал и маскер длительностью по 1 с предъявлялись либо одновременно, либо со сдвигом начала сигнала относительно

начала маскера на задержку от 2 до 200мс и на 1200 мс. Данные по локализации сигнала в условиях маскировки (предъявление сигнала и маскера) сравнивалась с локализацией изолированного сигнала.

Показано, что воспринимаемое положение сигнала в условиях маскировки находилось в области воспринимаемого положения изолированного сигнала, только при введении задержки от 80 мс для сигналов, расположенных спереди от слушателя и 200 мс для сигналов, находящихся позади головы. Показаны индивидуальные различия в локализации сигнала в условиях маскировки. Данные обсуждаются с точки зрения механизмов временной и пространственной маскировок.

### **ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СЕНСОРНОГО И МОТОРНОГО КОМПОНЕНТОВ МЕХАНИЗМА СТЕРЕОЗРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ ДИСПАРТНЫХ НЕЙРОНОВ В ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЕ**

Алексеев С. В.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: binocularity@yandex.ru

Стереоскопическое зрение, которое обеспечивает восприятие детального положения трехмерных объектов в ближнем окружающем пространстве, базируется на бинокулярных нейронах зрительной коры, чувствительных к диспаратности (различию) изображений объектов на сетчатках, которая возникает из-за расстояния между глазами. Нарушения в структурах сенсорного (ССК) и моторного компонентов (СМК) механизма стереоскопического зрения приводят к изменению положения глаза, причем косоглазие при нарушении СМК обнаруживается у детей после рождения, а при нарушении ССК – в период формирования структур стереоскопического зрения (возраст – более 4 мес.). В клинике для коррекции положения косящего глаза и формирования или сохранения стереозрения используются не только методы, адресованные этим разным компонентам – оптическая коррекция или хирургическая операция, но также и процедуры функциональной терапии, учитывающие имеющуюся согласованность и взаимосвязь функционирования ССК и СМК.

Диспаратные нейроны (ДН), получающие входы из обоих глаз, впервые появляются в первичной зрительной коре (ПЗК), в которой они оценивают положение объектов относительно точки бификсации взора (Cumming, Parker, 1999). Цель работы – оценить формирование ДН в ПЗК при крайних формах содружественного косоглазия, которые обусловлены нарушениями в СМК и ССК. Для этого были рассмотрены проекции точечных объектов пространства. Местоположение монокулярных проекций объектов в ретинотопически упорядоченной ПЗК при косоглазии не меняется, но изменяется расстояние между проекциями из разных глаз и, соответственно, тип ДН, настроенных на положение объектов. При этом, длина нейронных связей служит ограничивающим фактором. При нарушениях в ССК отклонение глаза обеспечивает наведение зрительных осей глаз в точку бификсации. Показано, что кроме смещения точки бификсации из сагиттальной плоскости головы, также изменяется расстояние до плоскости фиксации, что влияет на информацию ДН о положении объектов. Также изменяются движения глаз, осуществляемые по сигналам ДН. Однако при нарушениях в СМК зрительные оси глаз направлены на разные объекты, поэтому точка бификсации отсутствует, и в ПЗК формируются ДН, на базе которых невозможна оценка корреспонденции информации, поступающей из разных глаз. Полученные сведения о ДН ПЗК указывают, что в случае нарушений в ССК по сравнению с СМК восстановление бинокулярных функций при лечении косоглазия требует меньших перестроек в нейронных структурах зрительной и глазодвигательной систем.

### **СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УХУДШЕНИЯ СЛУХОВОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПРИ РЕЧЕПРОДУКЦИИ**

Андреева И. Г.<sup>1\*</sup>, Луничкин А. М.<sup>1</sup>, Гвоздева А. П.<sup>1</sup>, Штин К. С.<sup>1</sup>, Огородникова Е. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова  
Российской академии наук, г. Санкт-Петербург*

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

\*e-mail: ig-andreeva@mail.ru

Управление голосом включает в себя два функционально различных механизма – прямую и обратную связь. Ухудшение слуховой обратной связи может приводить к изменению голоса даже в случае уже сформированных артикуляторных программ речи (Perkell, 2012; Selleck, Sataloff, 2014). Эти изменения возникают в двух случаях: при речепродукции в условиях шума уровнем более 40 дБ над порогом слышимости, спектр которого содержит область речевых частот; при постлингвальной сенсоневральной тугоухости, когда происходит недослышивание собственной речи. Наиболее вероятными слуховыми центрами управления голосом являются латеральная ретикулярная формация и периакведуктальное серое вещество. Изучали роль произвольного контроля голоса диктора в шуме многоголосия. В условиях свободного поля были выполнены записи слов, произнесенных взрослыми носителями русского языка. Все дикторы, принимавшие участие в записях, проходили обследование слуха, которое включало тональную пороговую аудиометрию и тест обнаружения паузы. Шум уровня 60 и 72 дБ создавали путем микширования записей

двусложных слов, произнесенных четырьмя дикторами разного пола и возраста. Определяли спектральные параметры гласных звуков русской речи [a], [i], [u], произнесенных дикторами разного пола при прослушивании шума разного уровня через головные телефоны. Настроенное диктором перед началом эксперимента усиление собственного голоса (самопрослушивание) сохранялось при произнесении слов в тишине и в шуме. По сравнению с тишиной, получили повышение частоты основного тона голоса в двух группах испытуемых, различающихся стратегией управления голосом, на 13 и 23 Гц в шуме уровнем 60 дБ, а при уровне 72 дБ—23 и 60 Гц, соответственно. Значения первой форманты в группах испытуемых увеличивались на 40-51 Гц в зависимости от гласного звука. Спектральные изменения второй форманты оказались разнонаправленными, что хорошо согласуется с данными, полученными для других европейских языков. Площадь треугольника гласных [a], [i], [u] в условиях речеподобного шума 60 дБ уменьшалась на 7%, что свидетельствовало о тенденции к централизации гласных ломбардной речи. Централизацию гласных связывают с ухудшением слухоречевого контроля. Выявленные изменения спектральных показателей демонстрировали адаптивную коррекцию речепродукции, направленную на повышение обнаружения голоса диктора и разборчивости его речи на фоне речеподобного шума.

*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00068).*

### **ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ВИСОЧНОЙ КОРЫ НЕНАРКОТИЗИРОВАННОЙ КОШКИ**

Бибиков Н. Г.\*

*Институт Проблем Передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва*

*АО Акустический Институт им. Н. Н. Андреева, г. Москва*

\*e-mail: nbibikov1@yandex.ru

Сердечный ритм является внутренним источником для измерения времени. Из общих соображений несомненно тесная связь сердечной и мозговой деятельности, недаром ещё античные философы связывали самосознание человека либо с сердцем, либо с мозгом. В последние годы весьма активно развиваются исследования представленности сердечного ритма в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) человека. Между тем воспроизведение ритма электрокардиограммы (ЭКГ) в мозге животных остаётся весьма слабо исследованным. На экспериментальном оборудовании, созданной И. Н. Пигаревым, мы с ним регистрировали ряд жизненно-важных параметров кошки, находящейся в экспериментальной установке, но не подвергавшейся каким-либо наркотическим воздействиям. Наряду с основными параметрами жизнедеятельности (ЭКГ, эпидуральная ЭЭГ, ритм дыхания, электрическая активность кишечника и желудка) регистрировали локальную разность потенциалов (ЛРП) между двумя микроэлектродами, расположенными на расстоянии около 0.3 мм в нескольких областях височной коры. Регистрируемые параметры усреднялись по периоду ЭКГ (0.33 с) с целью выявления связи жизнедеятельности организма с кардиоритмом. В общей ЭЭГ основной ответ соответствовал ЭКГ практически без задержки, определяясь, по-видимому, простым затеканием тока. В ЛРП, регистрируемых в нескольких областях височной коры, этот ответ не выявлялся. Однако в зоне коры, локализованной предположительно в глубине передней эктосильвиевой борозды, там, где присутствовала реакция на звуковые сигналы, ЛРП, синхронизованная с сердцебиениями, выявлялась вполне четко. Обычно основной довольно короткий пик ЛРП был задержан на 100-150 мс относительно зубца R ЭКГ. При этом конкретная форма ЛРП могла существенно различаться в разных точках регистрации. В этой же зоне наблюдались и нейроны, у которых наблюдались максимумы частоты импульсации, чаще всего таким же образом задержанные относительно пика ЭКГ. В первичной слуховой зоне коры, там, где располагались нейроны с характеристическими частотами 10-15 кГц, активность, синхронизованная с ЭКГ, практически не наблюдалась. Только после длительного усреднения можно было выявить пик ЛРП, синхронный с основным пиком, регистрируемом в передней эктосильвиевой борозде, но на порядок меньший по амплитуде. Третья проходка пары электродов соответствовала низкочастотным областям первичной слуховой зоны и дорсальной области зоны задней эктосильвиевой извилины. Здесь мы также наблюдали ответы, синхронизованные с сердцебиениями.

### **НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВРЕМЕННОЙ ОБРАБОТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АКУСТИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ В ВЫСШИХ СЛУХОВЫХ ЦЕНТРАХ МОЗГА**

Егорова М. А.\*, Акимов А. Г., Хорунжий Г. Д., Варганян И. А.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,*

*г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: ema6913@yandex.ru

Установление нейронных механизмов временного анализа акустических коммуникационных сигналов слуховой системой человека и животных является одной из основных и трудно решаемых нейрофизиологических проблем, привлекающих внимание ведущих мировых исследователей слуха. Несмотря на усилия, предпринятые в этой области, вопросы о том, какие механизмы лежат в основе временного анализа коммуникационных сигналов в слуховых центрах мозга, и в чём проявляется специализация нейронов, участвующих в этом анализе, остаются без

ответа. С целью установления механизмов временного кодирования биоакустических сигналов в слуховой системе выполнено фундаментальное многоплановое исследование, активности нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры.

В экспериментах производили внеклеточную регистрацию импульсной активности одиночных нейронов слухового центра среднего мозга (центрального ядра заднего холма), а также первичных полей слуховой коры (первичного и переднего) домашних мышей *Mus musculus*, самок гибридов  $F_1$  линий СВА и С57BL/6 в возрасте 8-15 недель. Эксперименты выполняли как в условиях общей анестезии, поддерживаемой инъекциями смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0.1 мг/кг), так и на бодрствующих животных.

По результатам исследования временных свойств активности нейронов этих центров, тестирования их частотных рецептивных полей, временного шкалирования стимул-специфической адаптации этих нейронов к сериям моделей крика дискомфорта мышат, а также оценки воспроизведения ими ритмической структуры звуковых последовательностей выполнен анализ временного кодирования акустической информации на уровне нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры.

Показано, что нейроны, различающиеся по форме возбудительных и тормозных частотных рецептивных полей, а также по временным характеристикам импульсной активности, несут различную функциональную нагрузку при временной обработке звуков. Одним из механизмов временной обработки биоакустических сигналов в слуховом центре среднего мозга и в слуховой коре является постстимульная стимул-специфическая адаптация нейронов к последовательностям звуков, сходным образом проявляющаяся у наркотизированных и бодрствующих животных. Воспроизведение ритма звуковых последовательностей – проявление специализации корковых нейронов во временном анализе звуков.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00074.*

### **ВАЗОМОТОРНЫЕ КОЛЕБАНИЯ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РЕГИСТРАЦИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КАРТ ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОГО КАРТИРОВАНИЯ ПО ВНУТРЕННЕМУ СИГНАЛУ**

Кожухов С. А. \*, Салтыков К. А., Бондарь И. В.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: sergei.kozhukhov@ihna.ru

Метод оптического картирования по внутреннему сигналу широко используется в современных исследованиях функциональной анатомии первичной зрительной коры. Однако при регистрации этим методом полезный картирующий сигнал маскируется фоновой активностью, амплитуда которой может превышать амплитуду полезного сигнала. Одной из компонент сложного отклика коры являются вазомоторные колебания – спонтанные изменения активности, протекающие на частотах от 0.01 до 0.15 Гц, которые связаны с сердечно-сосудистой ритмикой. Вазомоторный сигнал до конца не устраняется имеющимися методами анализа, и поэтому в том или ином виде вносит дополнительную погрешность в итоговые функциональные карты. Мы изучали возможности минимизации влияния вазомоторной активности на качество результатов исследований функциональной анатомии коры. При помощи метода оптического картирования по внутреннему сигналу были зарегистрированы вазомоторные колебания в двух областях отведения первичной зрительной коры: нервной ткани и кровеносном сосуде. Вазомоторные колебания регистрировались в двух спектральных диапазонах: диапазоне сверхмедленных (до 0.05 Гц) и медленных (от 0.05 Гц до 0.15 Гц) частот. Мы оценили спектральные мощности в каждом диапазоне. Кроме этого, также были построены кросс-спектральные плотности, и на основе них оценивалось, насколько те или иные колебания взаимодействуют друг с другом. Удалось выяснить, что колебания, зарегистрированные в нервной ткани, отличаются по своим мощностным и спектральным характеристикам от колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде. Тем не менее, между ними имеет место тесная взаимосвязь. Было показано, что вазомоторный сигнал слабо подвержен влиянию зрительного стимула, однако он меняется в разные моменты времени проведения эксперимента. Более того, два вазомоторных сигнала, зарегистрированные с временным интервалом до 100 минут, более тесно связаны друг с другом, чем два сигнала, последовательно зарегистрированные с временным интервалом свыше 100 минут. Полученные результаты позволяют улучшить планирование эксперимента и обработку экспериментальных данных. В частности, мы можем использовать метод главных компонент, либо метод независимых компонент для того, чтобы лучше выделить картирующий сигнал, а также выбрать на указанных картах более оптимальную область интереса (ROI).

**МОДУЛЯЦИЯ НЕПРОИЗВОЛЬНОГО КОНТРОЛЯ ГОЛОСА ДИКТОРА В УСЛОВИЯХ  
РЕЧЕПОДОБНОГО ШУМА ПУТЕМ ВИЗУАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ РАССТОЯНИЯ ДО  
СЛУШАТЕЛЯ**

Луничкин А. М.<sup>1</sup>, Андреева И. Г.<sup>1</sup>, Гвоздева А. П.<sup>1</sup>, Зайцева Л. Г.<sup>1</sup>, Огородникова Е. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: Bolverkdc@mail.ru

Произвольный контроль, основанный на дополнительной сенсорной информации и обучении, может модулировать эффект Ломбарда – произвольные изменения речи в присутствии шумового или речевого маскира (Pick et al., 1989; Therrien et al., 2012; Bottalico et al., 2016). Показано, что обратная визуальная связь о соответствии уровня голоса диктора заданному эталону не отменяла эффект Ломбарда, но значительно его снижала. Может ли визуальный контроль изменять параметры ломбардной речи при удаленном расстоянии от диктора до собеседника, остается неизвестным. Целью работы было проверить, способны ли дикторы модулировать ломбардную речь в условиях речеподобного шума в соответствии с визуальной оценкой расстояния до слушателя. Анализировали изменения параметров речи, зависящих от процесса фонации, определяемого связями между первичной вокально-моторной сетью и первичным слуховым путем, и от сформированных артикуляторных программ. Для этого в условиях свободного поля записывали восемь слов, произносимых взрослыми носителями русского языка. Дикторов просили обращаться к слушателю, который не давал оценок разборчивости речи. Шум подавали через головные телефоны. В экспериментальных сериях, различавшихся уровнем шума (60 и 72 дБ) и расстоянием до слушателя (1 и 4 м), определяли спектральные параметры гласных звуков русской речи (частоту основного тона, первые форманты гласных звуков), а также интегральные характеристики голоса – уровень мощности и спектральный центроид. Получили повышение спектральных характеристик голоса дикторов при усложнении коммуникативной ситуации как в случае усиления уровня фонового шума, так и при увеличении расстояния до слушателя. При умеренных уровнях шума ломбардная речь изменялась в соответствии с уровнем шума и расстоянием до слушателя. Уровень шума влиял на интегральные показатели голоса сильнее, чем расстояние. Совместное влияние факторов оказалось наиболее сильным. Это указывает на способность дикторов изменять параметры голоса в соответствии с расстоянием несмотря на то, что они уже прилагают значительные голосовые усилия для преодоления маскирующего эффекта шума. Таким образом, произвольный контроль голоса под влиянием визуальной оценки расстояния может вызывать сходные по величине с действием шума изменения фонации. При средних уровнях шума и типичных дистанциях коммуникации шум и расстояние действуют как независимые и аддитивные факторы.

*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-25-00068).*

**АНАЛИЗ ВОСПРИЯТИЯ СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ НА СЕТЧАТКЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ  
С УЧЁТОМ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ**

Рожкова Г. И.\*, Николаев П. П.

ФГБУН Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва

\*e-mail: gir@iitp.ru

Цель исследования – сравнительный анализ экспериментальных данных по восприятию стабилизированных на сетчатке изображений разного типа в варьируемых условиях наблюдения. До сих пор есть тенденция трактовать кажущуюся противоречивость некоторых данных как следствие безупречности одних и несовершенства других методик стабилизации. Однако при более глобальном анализе возможно и другое объяснение. Основа предлагаемого подхода – рассмотрение эффектов стабилизации в контексте работы аппарата зрения как целостной системы, назначение которой – создавать модель наблюдаемых объектов внешней среды. Фактическая бесплодность многих дискуссий по вопросам перцепции стабилизированных изображений, по-видимому, объясняется тем, что при обсуждении игнорировалась неотъемлемая и актуальная составляющая формирования видимых образов – интерпретационные процессы. Не учитывалась также и необходимость привлечения разномодальной информации об условиях наблюдения. Сторонники существования фундаментального свойства зрительного восприятия – обеспечивать быстрое (за 1-3 с) исчезновение видимых образов любых стабилизированных на сетчатке изображений – объясняли все данные, опровергающие это свойство, недоказуемыми нарушениями точности стабилизации, якобы критически необходимой для наблюдения ключевых эффектов. На этом же основании отвергались попытки глубже разобраться в проблеме, не ограничиваясь сенсорным уровнем. Анализируя ситуацию, мы пришли к выводу, что наиболее важным и часто достаточным для объяснения естественного разнообразия обсуждаемых эффектов является рассмотрение процессов на заключительном – когнитивном – уровне формирования видимых образов для получения ответов на ряд критических вопросов. Что именно человек должен/может видеть в конкретных условиях? На какие свойства сетчаточных изображений можно опираться при анализе? Какие дополнительные данные и какие приёмы человек может использовать для оценки адекватности визуализируемых решений – видимых образов? С этих позиций нами были рассмотрены следующие стабилизированные стимулы: сети кровеносных сосудов на глазном дне; следы

сильных стимулов, вызывающие последовательные образы; проецируемые монокулярные и бинокулярные изображения; ганцфельд-стимулы, создаваемые при помощи светорассеивающих заслонок или присосок с флуоресцирующей внутренней поверхностью. Предсказания анализа оказались в хорошем соответствии с описаниями специфики образов и феноменов, наблюдавшихся нами и другими авторами в разных условиях эксперимента.

### **ВЛИЯНИЕ ШУМОВЫХ ПОМЕХ НА АСИММЕТРИЮ СЛУХОВЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА**

Саликова Д. А. \*, Шестопалова Л. Б., Петропавловская Е. А.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: salikovada@infran.ru

В данной работе была изучена межполушарная асимметрия электрической активности мозга при применении слуховой пространственной маскировки. Исследование включало использование различных неподвижных маскеров с разной латерализацией в сочетании с тестовыми сигналами, соответствующими парадигме отсроченного движения: ON-ответы (реакция на включение сигнала), MOR (реакция на начало движения) и OFF-ответы (реакция на выключение сигнала). Пространственные эффекты создавались путем использования различной интенсивности междушумных различий. Для анализа асимметрии и создания топограмм измерялись амплитуды каждого компонента реакции, усредненные в симметричных электродных кластерах левого и правого полушарий.

Анализ ON-ответов показал контралатеральное преобладание волны N1 при предъявлении сигнала в тишине, которое усиливается при маскировке. Максимум N1 смещается в сторону маскера, указывая на подавление активности на контралатеральной стороне. Усиление асимметрии N1 при маскировке предполагает использование слуховой системой как бинауральных, так и моноуральных признаков для выделения сигнала из шума на предсознательном этапе.

При предъявлении сигнала в тишине не было межполушарной асимметрии для компонента P2. Однако, при применении маскера и сигнала в комбинации, амплитуда P2 была выше в правом полушарии во всех случаях. Максимальная асимметрия была наблюдаема при разнесении маскера и начального участка сигнала на 180 градусов. Согласно существующим представлениям, нейрональные сети, связанные с произвольным слуховым вниманием, могут изменять исходную контралатеральную асимметрию слуховой системы. Это приводит к тому, что правые структуры фронто-теменной коры начинают обрабатывать сигналы не только с левой стороны, но и с обеих сторон акустического пространства.

В контрасте с этим, асимметрия в ответе на начало движения (MOR) проявлялась только в условиях тишины: волна cN1 была более выражена на контралатеральной стороне по отношению к сигналу.

Топография OFF-ответа не зависела от наличия маскера. Это свидетельствует о значительных различиях в топографии OFF- и ON-ответов.

*Финансовая поддержка: грант № 22-25-00033.*

### **СПЕКТРАЛЬНОЕ И ВРЕМЕННОЕ РАЗЛИЧИЕ СИГНАЛОВ ПРИ ПОТЕРЕ СЛУХА**

Супин А. Я. \*, Милехина О. Н., Томозова М. С., Нечаев Д. И.

*Институт проблем экологии и эволюции РАН, г. Москва*

\*e-mail: alex\_supin@mail.ru

Звуковые стимулы с «гребенчатыми» спектрами (периодическое чередование спектральных максимумов и минимумов) – эффективный инструмент для измерения частотной разрешающей способности (ЧРС) слуха. Тест-сигналы с гребенчатыми спектрами позволяют установить участие спектрального и временного механизмов анализа сложных звуков. Различение гребенчатых спектров с разным положением спектральных пиков на частотной шкале обеспечивается преимущественно спектральным механизмом; при различении сигналов с гребенчатым спектром и сигналов без спектральных гребней основную роль играет временной механизм. Используя эти данные, исследовали роль спектрального и временного механизмов в возрастной потере слуха. У испытуемых с потерей слуха происходило снижение остроты избирательности (расширение полос пропускания) кохлеарных частотно-избирательных фильтров, что приводит к снижению контраста профиля возбуждения («внутреннего спектра») в слуховой системе, и, как следствие, к снижению ЧРС спектрального механизма. Снижение ЧРС мало различается в зависимости от частотной полосы сигнала. Эта проблема не решается современными слуховыми аппаратами, которые усиливают звук, но не улучшают спектральный контраст звукового сигнала. Разрешающая способность временного механизма при этом страдает мало, поскольку работа этого механизма основана на анализе интегрального потока нервных импульсов от улитки. Временной анализ сигналов с гребенчатыми спектрами использует автокоррелированность сигнала на задержках, обратных частотному интервалу между гребнями. Более благоприятные условия для работы временного механизма создаются на высоких частотах, поскольку с повышением частоты сокращается задержка автокорреляции. Однако при возрастной потере слуха страдает восприятие высоких частот, для которых более эффективен временной анализ. Поэтому ухудшение восприятия высоких частот приводит к снижению частотной разрешающей способности, обеспечивающейся временным механизмом. Эта проблема может быть решена существующими



ющими типами слуховых аппаратов, которые позволяют восстановить слух в высокочастотном диапазоне. Таким образом, восстановление частотной разрешающей способности благодаря применению слуховых аппаратов зависит от характера различаемых звуковых сигналов: возможно для сигналов, в различении которых преимущественная роль принадлежит временному механизму анализа и мало эффективно для сигналов, различаемых преимущественно по спектральному механизму.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00148, Д. И. Нечаев.*

## **Симпозиум Физиология сенсорной периферии (памяти В. И. Говардовского)**

*(Симпозиум проводится при поддержке НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология – персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” из средств гранта в форме субсидии по соглашению № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г).*

### **ВЛИЯНИЕ ОКТОПАМИНА НА ЧАСТОТНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛУХОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ КРОВСОСУЩИХ КОМАРОВ (DIPTERA, CULICIDAE)**

Воронцов Д. Д.<sup>1\*</sup>, Лапшин Д. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича РАН, г. Москва*

\*e-mail: d.vorontsov@idbras.ru

Слуховая система комаров модулируется различными нейромедиаторными системами, включая октопаминовою. Поскольку слух служит комарам как в брачном поведении, так и, предположительно, в процессе поиска и нападения на животных, возможность адресного воздействия на нейромедиаторные системы открывает перспективы эффективной борьбы с комарами – распространителями опасных инфекций. Имеются гистологические данные об октопаминовой иннервации слуховых органов комаров. Помимо этого, ранее были получены данные о том, что активность октопаминовой системы, в частности, уровень экспрессии октопаминовых рецепторов, у самцов комаров меняется в ходе суточного ритма, причем наибольший уровень активности зарегистрирован в периоды роения. Тем не менее, до сих пор еще нет данных о том, как октопамин влияет на параметры слуховых рецепторов. Наше исследование было направлено на решение этой задачи.

Для регистрации ответов на звук мы использовали экстраклеточное фокальное отведение от аксонов слуховых рецепторов. Результаты измерений были представлены в виде частотно-пороговых кривых, полученных до и после введения октопамина (либо хлордиформа, агониста октопаминовых рецепторов), а также в виде треков изменения мгновенной частоты автовозбуждения рецепторов, зарегистрированных в процессе стимуляции комаров в контуре с положительной обратной связью.

Наши результаты показали, что (1) октопамин вызывал у самок комаров значительное снижение слуховой чувствительности в низкочастотной части диапазона восприятия (ниже 90 Гц) и мало влиял на характеристики слуха в диапазоне частот от 100 Гц и выше; (2) действие октопамина вызывало у самок комаров незначительное увеличение оптимальных частот слуховых рецепторов (отношение частот до и после введения октопамина 1,11-1,16). (3) у самцов комаров после введения октопамина наблюдалось существенное увеличение значений оптимальных частот рецепторов (соотношение до и после введения октопамина 1,35-1,55).

Таким образом, нами был обнаружен половой диморфизм в системе октопаминергической регуляции частотных характеристик рецепторов слуховой системы комаров.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00065.*

### **ВКУСОВАЯ РЕЦЕПЦИЯ РЫБ: СПЕКТРЫ И ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ У БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ ВИДОВ**

Касумян А. О.\*, Левина А. Д.

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

\*e-mail: alex\_kasumyan@mail.ru

Многочисленные данные свидетельствуют о высоком развитии вкусовой системы у рыб. Однако сравнительные оценки вкусовых спектров, особенно у филогенетически близких рыб, сходных по образу жизни и питанию, слабо изучены. Еще менее известна способность рыб различать вкусовые свойства веществ, близких по структуре. Цель работы – сравнение вкусовых предпочтений у аллопатрических растительноядных тилапий – нильской *Oreochromis niloticus* (НТ) и мозамбикской *O. mossambicus* (МТ), по ответам на искусственные пищевые гранулы, различающиеся по химическому составу.

Выяснено, что из 38 веществ (аминокислоты, моно- и дисахара, неорганические соли) для МТ 4 имеют привлекательный вкус, 25 безразличны и 9 вызывают аверсивные ответы. Для НТ 20 веществ привлекательны по вкусу,

18–безразличные, вещества с аверсивным эффектом не обнаружены. Наиболее сильно различается отношение тилипий к сахарам: у МТ среди 13 сахаров отсутствуют привлекательные по вкусу, 6 имеют отталкивающий вкус, у НТ 9 сахаров привлекательные по вкусу, остальные 4 безразличные.

Для МТ привлекательность вкуса D- и β-аминокислот значительно ниже, чем L- и α-аминокислот, у НТ ответы сходные для большинства этих форм. Метилирование (Gly) или дополнительная ОН-группа (L-Pro) резко снижают привлекательность аминокислот у МТ, но не изменяет у НТ. Вкусовая привлекательность L-Glu и L-Glu-Na одинаковы для МТ, но различается для НТ. Цистин и L-Cys резко различаются по вкусу для МТ, но одинаковы для НТ. По сравнению с исходными аминокислотами ди- и трипептиды в большинстве случаев более привлекательны для НТ, но менее привлекательны для МТ.

Таким образом, филогенетическая близость, сходство по образу жизни и питанию не приводят к совпадению вкусовых предпочтений рыб. Оба вида тилипий способны различать вкус близких по структуре веществ, однако одни и те же модификации молекулы приводят к разным изменениям вкусовых свойств для этих рыб. Предполагается, что симпатрия и пищевая конкуренция в историческом прошлом могли быть причиной расхождения вкусовых спектров МТ и НТ. Показано, что представления о видовой специфичности вкусовых предпочтений рыб, сформированные ранее на примере аминокислот, в полной мере приложимы к их производным и к сахарам.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00125.*

### **НЕОБЫЧНАЯ ФОРМА МЕХАНО-СЕНСОРНЫХ СТРУКТУР В АДГЕЗИОННОМ АППАРАТЕ ГЕККОНА-ТОКИ**

Панкин М. С. \*, Ивлев Ю. Ф.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской академии наук,  
г. Москва*

\*e-mail: pankinmark@sev-in.ru

Адгезионный аппарат на подошвенной поверхности пальцев гекконов является модульной структурой, состоящей из однотипных видоизмененных чешуй (ламелл, скансоров), покрытых адгезионными щетинками. Модульная конструкция позволяет локально управлять адгезионными контактами, подстраиваясь под микрорельеф опорной поверхности, что, в свою очередь, предполагает наличие сенсорных структур, способных регистрировать локальные – на уровне одной адгезионной ламеллы – нагрузки на опорную поверхность пальцев.

Сенсорные образования кожи рептилий хорошо изучены. Они достаточно однотипны. Каждое такое образование представляет собой дермальный сосочек, направленный в сторону бета-кератинового наружного слоя эпидермиса, на котором расположена небольшая «мембрана» и опционально закрепленный на ней чувствительный волосок, способный под внешней нагрузкой отклоняться в любом направлении. Такие образования присутствуют у рептилий, в том числе, у гекконов, практически на всех участках тела, но до сих пор не обнаружены непосредственно на контактных адгезионных поверхностях. Сенсорные образования обнаружены лишь на внешних краях адгезионных ламелл, где прямой контакт с субстратом недостижим. Более того, сенсорная структура с длинным гибким чувствительным волоском не может обеспечить точный контроль величины и направления нагрузок при смещениях порядка нескольких десятков микрон и менее, характерных для деформаций фибриллярного адгезионного покрытия гекконов при контакте его с субстратом.

С помощью методов растровой электронной микроскопии, мы обнаружили у гекконов-токи модифицированные сенсорные образования, которые, как мы предполагаем, позволяют регистрировать величину и направление нагрузок с большей точностью. У обнаруженных нами структур дистальный конец чувствительного волоска закорен на поверхности эпидермиса на расстоянии порядка 60 мкм от его основания, образуя двуопорную упругую дугу. Такая дуга в качестве силоизмерительного элемента позволяет регистрировать силовые воздействия на нее при значительно меньших деформациях, преимущественно реагируя на силы, действующие по нормали к поверхности кожи. Обнаруженные сенсорные образования находятся на внутренней стороне ламелл и могут выполнять роль механосенсоров только при контакте пальцев с опорой, когда внутренняя и внешняя сторона соседних ламелл оказываются плотно прижатыми друг к другу.

*Финансовая поддержка: «Морфо-физиологические адаптации наземных позвоночных животных» ЕГИСУ НИИ-ОКТР № 121122200210-0.*

### **К ПОНИМАНИЮ ИОННОГО МЕХАНИЗМА ФОТОТРАНСДУКЦИИ В СЕТЧАТКЕ *LYMNAEA STAGNALIS***

Сафонов М. В. \*, Данилова М. С., Судоплатов К. А., Жуков В. В.

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград*

\*e-mail: Mikhailsafonov96@mail.ru

Фототрансдукционный каскад микровиллярных фоторецепторов сетчатки брюхоногих моллюсков остается малоизученным. Фармакологические исследования фотоответов изолированного глаза *Lymnaea stagnalis* дали сви-

детельства участия в этом процессе  $\text{Ca}^{2+}$ , вероятно, в качестве внутриклеточного компонента, регулирующего открытие мембранных ионных каналов (Жуков, Сафонов, 2022). Предполагается, что увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  происходит за счет их выхода из внутриклеточных депо в результате активации рецепторов  $\text{IP}_3$ . При этом, вероятно, трансмембранный деполяризующий ток, формирующий рецепторный потенциал (РП), также содержит кальциевый компонент.

**Целью** исследования была поставлена детализация предполагаемого механизма фототрансдукции у *L. stagnalis* посредством:

- оценки значения  $[\text{Na}^+]_o$  и  $[\text{Ca}^{2+}]_o$ , как наиболее вероятных кандидатов для формирования РП;
- определения значения  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  для формирования РП;
- определения типа рецепторов, управляющих выходом  $\text{Ca}^{2+}$  из внутриклеточных депо.

Исследовано влияние состава физиологического раствора (ФР) на амплитуду электроретинограммы (ЭРГ) изолированного глаза.

**Основные результаты:**

- удаление  $\text{Ca}^{2+}$  из ФР не влияло на амплитуду ЭРГ;
- снижение  $[\text{Na}^+]_o$  в ФР замещением на тетраметиламмоний ( $\text{TMA}^+$ ) или холин ( $\text{Хл}^+$ ) уменьшало амплитуду ЭРГ, однако при  $[\text{Na}^+]_o = 0$  ответ сохранялся на уровне около 60 % от исходного;
- препараты, приготовленные в растворах, не содержащих  $\text{Na}^+$ , сохраняли фотоответ с амплитудой волны около 40 % от исходной;
- введение 1 мМ EGTA в такие растворы уменьшало остаточную амплитуду ЭРГ еще на 50 %, однако повышение концентрации хелатора до  $10^{-2}$  М приводило к полному и необратимому подавлению амплитуды ЭРГ;
- введение 1 мМ EGTA AM в раствор, не содержащий  $\text{Ca}^{2+}$  (Ca-free), обратимо уменьшало амплитуду ЭРГ в среднем на 85 % ( $p < 0.0001$ );
- рианодин 30 мкМ статистически значимо и обратимо уменьшал амплитуду ЭРГ на 48 % ( $p < 0.0001$ );
- поочередное введение 1 мМ EGTA и EGTA AM в Ca-free раствор приводило к полному подавлению амплитуды ЭРГ с последующим восстановлением в ФР.

**Выводы:**

- $\text{Na}^+$  является основным токопереносящим ионом, формирующим РП клеток сетчатки *L. stagnalis*;
- ионные каналы, обеспечивающие входящий ток РП, обладают малой селективностью, позволяющей прохождение через них более крупных катионов типа  $\text{TMA}^+$ ;
- в основе ионного механизма генерации РП лежит увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , через активацию как  $\text{IP}_3$ -рецепторов, так и, возможно, рианодин-чувствительных каналов.

*Финансовая поддержка: грант БФУ для аспирантов (пр. № 879 от 12.11.2021).*

### ХЕМО-ЭЛЕКТРИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ ВО ВКУСОВОЙ КЛЕТКЕ ТИПА III

Сладков К. Д.\*, Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки, ФИЦ Пушинский научный центр биологических исследований РАН, г. Пушкино*

\*e-mail: klmitrich@ya.ru

Сенсорные клетки способны детектировать предельно низкие сенсорные стимулы и воспринимать стимулы высоких интенсивностей за счет адаптации. Как следствие, сенсорные системы функционируют в широком диапазоне внешних воздействий. Чтобы объяснить механизмы, которые обеспечивают значительный динамический диапазон восприятия стимулов сенсорными клетками, ранее были предложены математические модели, сочетающие высокую чувствительность и нелинейную зависимость ответа от величины стимула. В частности, нелинейный осциллятор Андронова-Хопфа использовался для моделирования поведения слуховых и обонятельных клеток. Для вкусовых клеток подобный анализ динамических свойств практически не проводился. В настоящей работе разрабатывалась компьютерная модель хемо-электрического сопряжения во вкусовых клетках типа III (ВК III), которые специализируются в восприятии кислых стимулов. Было показано, что электрическая возбудимость ВК III может быть адекватно описана моделью, сходной с осциллятором Андронова-Хопфа.

Электрическая часть модели ВК III включает 7 дифференциальных уравнений, описывающих изменение трансмембранного потенциала клетки и ионные токи в формализме Ходжкина-Хаксли. Также была построена кинетическая модель протонного мембранного канала  $\text{OTOP1}$ , являющегося во ВК III молекулярным сенсором кислых стимулов.  $\text{OTOP1}$  обеспечивает входящий деполяризующий ток и генерацию рецепторного потенциала как функцию концентрации протона во вкусовой поре. Для описания динамики закисления клетки была предложена модель, учитывающая транспорт протонов внутрь клетки через канал  $\text{OTOP1}$  и через мембрану клетки в составе недиссоциированной кислоты, связывание протона буфером и откачку протонов ионными обменниками. В целом, предложенный формализм позволил свести задачу о возбудимости ВК III кислым стимулом к задаче возбудимости клетки входящим электрическим током. Показано, что для полученной системы дифференциальных уравнений возможно разделение на быструю и медленную подсистемы. Оказалось, что в рамках предлагаемой модели ВК III испытывает суперкритическую бифуркацию Андронова-Хопфа: при величине деполяризующего тока ниже критической (~3 пА; рН внешнего раствора 6,7) клетка возвращается в устойчивое состояние покоя; при величине тока выше критиче-

ской – генерирует последовательность потенциалов действия.

Полученная электрическая модель воспроизводит основные свойства ВК III, включая пороговую возбудимость электрическим и кислым стимулами, монотонную зависимость частоты потенциалов действия, генерируемых клеткой, от интенсивности стимула, что является необходимым условием кодирования сенсорной информации.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00031.*

### ПРОЯВЛЕНИЕ ЭФФЕКТА ПРЕДШЕСТВОВАНИЯ НА ПЕРИФЕРИИ СЛУХОВОЙ СИСТЕМЫ ДЕЛЬФИНА

Сысуева Е. В. \*, Попов В. В., Супин А. Я.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова Российской Академии Наук, г. Москва*

\*e-mail: evgeniasysueva@gmail.com

Для большинства наземных животных звук, отраженный от объектов (эхо), является помехой и затрудняет определение источника звука. Слуховая система выработала механизм (эффект предшествования), позволяющий на фоне многочисленных отражений выделять полезный сигнал. В основе этого механизма лежит подавление реакции на задержанный стимул предшествующим полезным сигналом. Особый интерес в плане сравнительного изучения эффекта предшествования представляют эхолоцирующие животные, для которых множественные отражения звука в ответ на лоцирующий сигнал могут нести важную информацию. С целью получения данных об эффекте предшествования у зубатых китов исследовали последовательную маскировку коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП) у дельфина афалины (*Tursiops truncatus*). При выборе положений источников звука мы опирались на наиболее популярную гипотезу о мандибулярном положении «акустических окон» у дельфинов, функционально заменивших редуцированные ушные раковины. С помощью метода подводной контактной стимуляции «акустических окон» на нижней челюсти парные импульсы излучались либо монаурально, либо дихотически. Стимулы имели идентичные параметры, интервал между ними составлял от 0.15 до 10 мс. В ответ на акустическую стимуляцию от поверхности головы с помощью контактных электродов регистрировались КСВП. Для выделения ответов из шума использовалась процедура синхронного накопления. Анализ полученных результатов продемонстрировал существенную разницу в характере последовательной маскировки при монауральной и дихотической стимуляции. Так при дихотической стимуляции ответ на тестовый стимул быстрее освобождался от маскировки. Если при монауральной стимуляции полное освобождение от маскировки требует 3 мс, то при дихотической – 1.5-2 мс. При монауральной стимуляции ответ на тест-сигнал полностью не маскировался, и его амплитуда мало зависит от задержки, если она  $\leq 0.3$  мс, тогда как при дихотическом предъявлении стимулов при интервалах меньше 0.5 мс ответ на тест практически полностью освобождался от маскировки. Полученные результаты обсуждаются в связи с особенностями работы механизма предшествования в слуховой системе дельфина афалины и способностью дельфина к активной эхолокации.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Геленджикского дельфинария за оказанную поддержку и помощь в проведении экспериментов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00025.*

### ЭКЗОЦИТОЗ СЕРОТОНИНА ВО ВКУСОВЫХ КЛЕТКАХ ТИПА III В УСЛОВИЯХ ФЛУКТУИРУЮЩЕГО ВНЕКЛЕТОЧНОГО $Ca^{2+}$

Черкашин А. П. \*, Рогачевская О. А., Кабанова Н. В., Котова П. Д., Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки Пуццинского научного центра биологических исследований РАН, г. Пуццино*

\*e-mail: a.p.cher@yandex.ru

Вкусовая почка представляет собой гетерогенную популяцию клеток, включая вкусовые клетки трех типов (тип I – тип III) и прогениторные базальные клетки. Вкусовые клетки типа III электрически возбудимы, генерируют потенциалы действия (ПД) в ответ на стимуляцию и являются сенсорами кислых стимулов (Tagano et al. 2021). Клетки этого типа единственные во вкусовой почке, в которых функционируют потенциал-зависимые (ПЗ)  $Ca^{2+}$  каналы и которые используют классический  $Ca^{2+}$ -зависимый экзоцитозный механизм для стимул-зависимого высвобождения нейротрансмиттеров, в частности, серотонина (Kinnamon, Finger, 2019). Ключевая функция ПЗ  $Ca^{2+}$  каналов в клетках III-го типа – обеспечивать ПД-зависимый вход  $Ca^{2+}$ , стимулирующий экзоцитоз нейротрансмиттера, кодирующий сенсорную информацию. Морфологически вкусовая почка – это плотно упакованный клеточный ансамбль с субмикронным межклеточным расстоянием (Yang et al, 2020). Поэтому экстраклеточное пространство во вкусовой почке представляет собой весьма ограниченный компартмент, который по объему как минимум два порядка меньше внутриклеточного. Поскольку электрическая активность клеток приводит к перераспределению ионов между цитозолем и внеклеточной средой, можно ожидать, что во вкусовой почке концентрации экстраклеточных ионов, включая  $Ca^{2+}$ , достаточно сильно варьируют при стимуляции вкусовых клеток. Это ставит вопрос о том, насколько надежной в этих условиях может быть синаптическая передача, которая использует вход наружного  $Ca^{2+}$  для инициации секреции нейротрансмиттера. В данной работе этот вопрос анализировался методом клеточного биосенсора

на примере ПЗ выброса серотонина из вкусовых клеток типа III. В качестве биосенсора внеклеточного серотонина использовались клетки НЕК-293, в которых были ко-экспрессированы рекомбинантный серотониновый рецептор 5-HT<sub>4</sub>, сопряженный с аденилатциклазой, и генетически кодируемый сенсор cAMP Pink Flamindo. Оказалось, что выброс серотонина, индуцированный деполяризацией, варьировал незначительно при изменении уровня наружного Ca<sup>2+</sup> в пределах 0.5-5 мМ. Этот факт свидетельствовал о том, что во вкусовых клетках типа III функционирует регуляторный механизм, который обеспечивает инвариантность секреции серотонина в условиях флуктуирующего внеклеточного Ca<sup>2+</sup>. Ингибиторный анализ этого явления привел к заключению, что вкусовые клетки типа III используют рецептор экстраклеточного Ca<sup>2+</sup> (extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing receptor, CASR) для мониторинга внеклеточного Ca<sup>2+</sup>, и что при участии CASR формируется отрицательная обратная связь, регулирующая ПЗ вход Ca<sup>2+</sup>, соответствующие внутриклеточные Ca<sup>2+</sup>-сигналы и Ca<sup>2+</sup>-зависимый выброс серотонина.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-14-00031.*

### ПОИСК МАГНИТОРЕЦЕПЦИИ В СЕТЧАТКЕ ЗАРЯНКИ: ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Чернецов Н. С.<sup>1,2,\*</sup>, Астахова Л. А.<sup>1</sup>, Ротов А. Ю.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Зоологический институт РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА, г. Ереван, Армения

\*e-mail: nikita.chernetsov@gmail.com

Птицы способны использовать информацию о магнитном поле (МП) Земли для ориентации и навигации во время миграций. Данные поведенческих экспериментов указывают на возможности локализации магнитного компаса птиц в сетчатке глаза. Наиболее вероятным типом клеток-магниторецепторов в сетчатке являются колбочки, экспрессирующие предполагаемые магниточувствительные белки – криптохромы.

Основным методом была *ex vivo* электроретинография (ЭРГ). Мы исследовали, способны ли изменения внешнего МП модулировать электрические ответы сетчатки зарянок (*Erithacus rubecula*) – перелетных птиц, наличие магнитного компаса у которых было показано поведенческими методами. ЭРГ регистрировали от изолированной сетчатки в ответ на вспышки синего и красного света при МП, прилагаемом под углом 0° и 90° к плоскости сетчатки. Дальнейший морфологический анализ проводили методами микроспектрофотометрии и световой микроскопии.

Изменение направления МП приводило к небольшому, но статистически значимому изменению амплитуды а-волны ЭРГ в ответ на синие, но не на красные вспышки. В состоянии темновой адаптации ЭРГ регистрировали отдельно для четырех квадрантов каждого глаза. Описанный эффект выявлен только в назальном квадранте. Дополнительная серия была проведена с применением красных вспышек на постоянном синем фоне, и наоборот. В этой серии эффект направления МП поля также наблюдался только для а-волны в назальном квадранте для синих вспышек. Микроскопический и микроспектрофотометрический анализ масляных капель (структур, находящихся в колбочках птиц и позволяющих определить спектральные типы колбочек) показал, что в двойных колбочках назального квадранта есть масляные капли, которые более интенсивно окрашены и имеют сдвинутый в длинноволновую сторону спектр поглощения.

Изменения во внешнем МП модулируют амплитуду а-волны ЭРГ в назальном квадранте сетчатки зарянки в ответ на синие вспышки и при темновой, и при световой адаптации. В назальном квадранте сетчатки масляные капли бледно-желтого типа, соответствующие двойным колбочкам, имеют более яркую окраску. Это могло бы послужить основой для сравнения информационных сигналов, формирующихся в основном и вспомогательном членах двойных колбочек. Наши данные доказывают наличие электрофизиологического ответа на магнитную стимуляцию в сетчатке мигрирующих птиц, и позволяют высказать обоснованные предположения о природе первичных магниторецепторных клеток.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-14-00158.*

### ЦАМФ КАК ВОЗМОЖНЫЙ РЕГУЛЯТОР КАСКАДА ФОТОТРАНСДУКЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ

Чернышкова О. В.<sup>1</sup>, Ерофеева Н. О.<sup>1</sup>, Мешалкина Д. А.<sup>1</sup>, Беляков М. В.<sup>1,2</sup>, Фирсов М. Л.<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека

ФМБА России, гп. Кузьмовский

\*e-mail: Michael.Firsov@gmail.com

Современная схема каскада фототрансдукции подразумевает, что основным вторичным мессенджером в каскаде является циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), а основным фактором регуляции по принципу обратной связи – внутриклеточная концентрация кальция. В последнее время растет число данных, свидетельствующих о том, что наши знания о механизмах работы каскада фототрансдукции существенно неполны и в нем работают и другие

значимые механизмы регуляции. Феномены, не укладывающиеся в каноническую схему поведения каскада фототрансдукции, могут быть объяснены работой еще одного регулирующего механизма, основанного на циклическом аденозинмонофосфате (цАМФ). Ранее, были получены доказательства того, что внутриклеточная концентрация цАМФ может существенно влиять на работу каскада фототрансдукции в медленной (сутки) и относительно быстрой (минуты) временной шкале. Кроме того, в каскаде фототрансдукции могут существовать и другие регуляторные сигнальные пути, для которых нет соответствующего механизма в классической схеме фототрансдукции, такие как инозитолтрифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ). Учитывая, что традиционные флуоресцентные методы не могут быть применены к измерению концентраций любых сигнальных молекул в сетчатке, мы создали программно-аппаратный комплекс, позволяющий производить криофиксацию образцов сетчатки с требуемой скоростью. Комплекс позволяет фиксировать до 6 образцов в одной серии с задержкой не более 80 мс после световой стимуляции. Измерение концентрации сигнальных молекул производится методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения (ВЭЖХ-МС/МС ВР).

Результат показывает, что стимулирование сетчатки ступенью света длительностью 2 сек с интенсивностью, близкой к насыщающей, приводит к росту внутриклеточной концентрации цАМФ в наружных сегментах фоторецепторов. Этот рост достигает максимума примерно через 1 сек после начала стимуляции. Увеличение концентрации цАМФ прямо зависит от интенсивности стимулирующего света, при меньшей интенсивности света увеличения цАМФ не происходит. Достоверных изменений концентрации IP3 и DAG в ответ на световую стимуляцию не выявлено. Полученные результаты согласуются с литературными данными о динамике светоиндуцированной активности протеинкиназы А (РКА), где было показано, что вслед за первоначальным падением активности РКА следует фаза роста активности РКА. Приведенные данные могут послужить основой к пересмотру и существенному дополнению схемы каскада фототрансдукции.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-25-00656.*

## **Постерная секция: Физиология сенсорной периферии \ Центральные механизмы сенсорного восприятия**

### **ВЛИЯНИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ НА ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С УЧЕТОМ ИХ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА**

Адылева О. А. \*, Егоркина С. Б., Гребенкина Е. П., Исаева В. Л., Атланова Т. А.

*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск*

\*e-mail: adyleva1984@mail.ru

Из многих гомеостатических констант организма показатель внутриглазного давления (ВГД) относится к одним из наиболее стойких. Это обусловлено тем, что постоянство офтальмотонуса является необходимым требованием для осуществления зрительных функций и метаболизма глаза, а также тем, что глаз является частью фотоэнергетической системы, обуславливающей фотостимуляцию подкорковых структур мозга, играющих важную роль в механизмах адаптации организма.

Целью данного исследования явилось изучение влияния дозированной физической нагрузки на офтальмотонус у студентов-медиков с учетом уровня их вегетативного баланса.

В исследовании приняло участие 115 студентов – медиков. Предварительно все они оформили информационное согласие на участие в проведении исследования. У каждого участника трехкратно определяли величину ВГД (на оба глаза) транспальпебральным методом с использованием аппарата ИГД-02 (индикатор глазного давления). Измерения проводили до физической нагрузки, сразу после нее (в течение минуты) и по истечении 3 минут. Дозированную физическую нагрузку (20 приседаний в течение 30 секунд) осуществляли однократно. Уровень вегетативного статуса студентов определяли методом ритмакардиографии по показателям математического анализа variability сердечного ритма.

Однократная дозированная физическая нагрузка вызывала изменение ВГД на оба глаза у 35 студентов, что составляло 30,4 % от общего количества испытуемых. Сразу после нагрузки офтальмотонус у этой группы студентов повышался на 17,3 % и уже к концу третьей минуты возвращался к исходному уровню. Показатели variability сердечного ритма, полученные через 3-5 минут после нагрузки, указывали на преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы над симпатическим.

Таким образом, можно предположить, что незначительная офтальмогипертензия, наблюдаемая на первой минуте после физической нагрузки, могла быть скомпенсирована к концу третьей минуты повышением тонуса парасимпатической вегетативной нервной системы, которая, как известно, активирует трабекулярный путь оттока внутриглазной жидкости.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОДОРАНТОВ С НАТОФЕРИНОМ И АНДРОФЕРИНОМ  
В ОТНОШЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
НОСА ЛЮДЕЙ И СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Бедарева А. В.\*, Чуянова А. А., Шабалдин А. В.

*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

\*e-mail: Leona511@mail.ru

Современные исследования влияния половых феромонов на лабораторных животных свидетельствуют о повышении эффективности иммунных механизмов неспецифической защиты от инфекционных агентов. В свете событий последних лет, связанных с пандемией, вопрос о профилактике респираторных инфекций у людей стоит особенно остро. Одним из способов активации защитных функций организма, в частности слизистой полости носа, может быть, использование летучих одорантов феромональной природы. Исходя из этого, целью данного исследования явилось изучение влияния феромонов противоположного пола на показатели, отражающие функционирование неспецифического иммунитета слизистой оболочки носа.

Проведено обследование 46 условно-здоровых юношей и девушек в возрасте от 18 до 22 лет, обучающихся в Кемеровском государственном университете. В течение 30 дней всем молодым людям наносили на носогубную складку синтетические аналоги феромонов противоположного пола: девушкам – мужских (андроферин) и юношам – женских (натоферин). Перед началом исследования, а также на 14 и 30 день участникам эксперимента проводили процедуры по забору назофарингеального смыва, слюны, а также щеточной микробиопсии слизистой носа, с целью определения концентрации цитокинов в назофарингеальном смыве, половых гормонов в слюне и проведения назоцитогаммы.

Применение аппликаций на кожу носогубной складки одорантов на основе синтетических аналогов мужских и женских феромонов в течение 30 дней привело к значимым изменениям показателей назоцитогаммы. Выявлено увеличение удельного веса мерцательного функционального эпителия ( $p=0,04$ ) и уменьшение процента плоского эпителия слизистой носа ( $p=0,03$ ). Также по истечении курса аппликаций андроферина и натоферина наблюдали увеличение уровня нейтрофильных лейкоцитов в назоцитогамме ( $p=0,001$ ), повышение концентрации в назофарингеальном смыве противовоспалительного IL-10 ( $p=0,04$ ) и снижения концентрации провоспалительного IL-6 ( $p=0,047$ ).

Проведенное исследование показало, что используемые синтетические аналоги женских и мужских феромонов оказывают положительный эффект на неспецифическую резистентность слизистой оболочки носа и на иммунные показатели ее функционирования. Через месяц применения одорантов происходит полная деконтаминация слизистых оболочек носа от кокковых микроорганизмов. Через год после эксперимента нет часто и длительно болеющих молодых людей. Это указывает на значимый клинический эффект применяемых одорантов.

*Финансовая поддержка: грант КемГУ, соглашение № 2-ВН/2023 от 13.02.2023 г.*

**ОСОБЕННОСТИ ОЛЬФАКТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЗАПАХОВ ФЕРОМОНАЛЬНОЙ  
ПРИРОДЫ ЮНОШАМИ И ДЕВУШКАМИ**

Булатова О. В.\*, Торгунакова А. В., Копанева В. П., Гомзяков А. А.

*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

\*e-mail: olgakemsu@mail.ru

Феромоны – это химические вещества, которые выделяются живыми организмами, включая человека, и воздействуют на поведение и физиологию других особей своего вида. Однако стоит отметить, что многие аспекты влияния феромонов на функциональное состояние организма человека остаются неясными, и требуют дополнительных исследований. Поэтому целью нашей работы стало изучение влияния натуральных запахов, синтетических феромонов (осмоферина) на электрическую активность головного мозга юношей и девушек.

В исследовании приняли участие 26 девушек и 20 юношей. Регистрацию ЭЭГ с ольфакторным тестированием запаховых проб проводили в течение 18-20 минут с 27 монополярных отведений. Юноши и девушки оценивали запаховые пробы синтетического женского феромона, растворенного в дипропиленгликоле в двух концентрациях. Девушки оценивали запахи 3 раза в течение месячного цикла, первый раз в овуляторную фазу, через неделю и месяц, причем 11 из них наносили на себя духи в течение месяца каждое утро. Юноши также оценивали запаховые пробы, собранные от 8 девушек, находящихся в двух фазах овариально-менструального цикла. Все запахи испытуемым подавали под нос в пенициллиновых флаконах, до и после подачи запахов снимали фоновые показатели.

У девушек происходит снижение усредненной спектральной мощности на первое предъявление запаховых проб осмоферина и растворителя, менее выраженная на последний. ЭЭГ-реакция выявлена по большинству локализаций в основном в дельта- и обоих альфа-ритмах. Через неделю в контрольной группе достоверных ЭЭГ-реакций на предъявление запахов не было получено, в опытной группе девушек через неделю использования духов с феромонами ответная ЭЭГ-реакция изменяется на противоположную при предъявлении осмоферина, в виде повышения спектральной мощности в альфа- и бета-диапазонах, амплитуда которой увеличивается через месяц.

Синтетические женские феромоны и натуральные запахи для юношей, в отличие от девушек, являются хемосигналами противоположного пола. Юноши в ответ на предъявление дипропиленгликоля и женского феромона в 85 % концентрации отвечают снижением усредненной спектральной мощности в обоих тета- и альфа-ритмах, более низкая 50 % концентрация феромона вызывает инвертированную реакцию. ЭЭГ-реакция на запаховые пробы девушек зависит у юношей от их полового опыта. Юноши, не имеющие полового опыта, реагируют на запахи девушек, собранные в разные фазы овариального цикла однотипно, тогда как ЭЭГ-реакция юношей с половым опытом разнонаправленна. Также на восприятие запаховых проб влияет и половой опыт самих доноров запаха.

### **РАЗНООБРАЗИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ РАСПРОСТРАНЯЮЩЕЙСЯ ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ПРИ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ И ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ**

Винокурова Д. Е.<sup>1\*</sup>, Насретдинов А. Р.<sup>1</sup>, Захаров А. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>НИЛ Нейробиологии Казанского федерального университета, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: dariavinokurova.kfu@gmail.com

Считается, что распространяющаяся деполяризация (РД) представляет собой процесс, развивающийся по принципу «все или ничего», при котором нейроны деполяризуются, генерируя некоторое количество ПД на фронте РД и полностью теряют мембранный потенциал и способность генерировать ПД из-за деполяризационного блока (Somjen, 2001). Недавние исследования показали разнообразие вертикальных профилей РД с остановкой РД на разных глубинах коры (Kaufmann et al., 2017; Vinokurova et al., 2017). Поэтому мы исследовали, как проявляется данная вариабельность, совмещая внеклеточную регистрацию 16-канальным электродом и patch-clamp в режиме «целая клетка» на анестезированных уретаном (1.5 г/кг) крысах, вызывая РД эпипиальной дистантной аппликацией КСИ (1М) на область S1 коры *in vivo* (n=13).

В зависимости от глубины проникновения РД в слои коры мы выделили «полные» и «частичные» РД. Во всех случаях, волне РД предшествовало увеличение частоты внеклеточных ПД, за которым следовало полное подавление в тех слоях, в которые зашла РД. Во время «полных» РД эта волна возбуждения распространялась на фронте РД сверху вниз по всей глубине коры и была организована в локальные быстрые g-осцилляции, рекрутирующие нейроны в пределах 300 мкм. Во время «частичных» РД аналогичная непродолжительная волна g-возбуждения наблюдалась и в слоях, в которые зашла РД. Напротив, в пределах 300 мкм ниже глубины остановки РД развивалось устойчивое усиление возбуждения, также в виде g-осцилляций. Ниже этой зоны возбуждения частота ПД оставалась неизменной. При регистрации одиночных нейронов 5 слоя градуальность изменения мембранного потенциала в зависимости от глубины остановки РД сохранялась. «Полные» РД и РД, распространившиеся ниже уровня регистрируемой клетки, приводили к деполяризации и инактивации ПД (при  $V_m = -36 \pm 6$  мВ, n = 26 РД), с транзиторным возбуждением и короткой пачкой ПД перед РД. Однако при «частичных» РД, остановившихся над регистрируемым нейроном, наблюдалась умеренная деполяризация и увеличение частоты ПД на протяжении всей продолжительности РД ( $V_m = -47 \pm 6$  мВ, n=11 РД). РД, остановившиеся намного выше регистрируемого нейрона, вызывали минимальные изменения мембранного потенциала или не вызывали совсем.

Таким образом, поведение нейронов во время РД может варьировать от депрессии до активации в зависимости от вертикального профиля РД, что ставит под сомнение концепцию гомологии между распространяющейся деполяризацией и депрессией активности.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00236.*

### **ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ СЛУХОВОЙ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ГЛУБОКОЙ ТИШИНЫ**

Гвоздева А. П.\*, Тимофеева О. П., Федоткина Т. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: kukumalu@mail.ru

В середине XX в. Г. В. Гершуни и А. А. Волохов выдвинули гипотезу о том, что после пребывания в условиях глубокой тишины (ГТ) может наблюдаться временное повышение чувствительности, и, как следствие, снижение порогов тонального слуха. Мы проверили эту гипотезу, предположив, что адаптация к ГТ не только существует, но и может качественно различаться у людей разного возраста ввиду естественных возрастных изменений в слуховой системе.

В исследовании участвовали две группы испытуемых: младшая (N=28, 18-25 лет) и старшая (N=28, 55-71 год). В звукоизолированной камере выполняли оценку порогов их тонального слуха. Применяли воздушную аудиометрию постоянным тоном в режиме восходящего измерения с шагом 1 дБ. Пороги определяли на частотах 0.5, 1, 2 и 4 кГц дважды: сразу после захода в камеру (контрольное измерение) и после 30-минутной адаптации к ГТ.

В контрольных измерениях у всех испытуемых пороги слуха не превышали 20 дБ, а разность между порогом на левом и правом ухе была не более 10 дБ, т.е. выполнялись критерии нормы и симметричности слуха испытуе-



мых. В среднем по всем частотам пороги в контрольных измерениях в группе 18-25 лет были достоверно ниже, чем у испытуемых в возрасте 55-71 года ( $0.1 \pm 0.4$  дБ и  $4.5 \pm 0.6$  дБ,  $p < 0.0001$ , соответственно). После адаптации к ГТ наблюдали достоверное снижение порогов на каждой из исследованных частот ( $p < 0.0001$ ). В среднем по двум группам оно составляло от  $2.7 \pm 0.3$  до  $3.4 \pm 0.3$  дБ на разных частотах. Снижение порогов в младшей группе было достоверно больше, чем в старшей:  $4.0 \pm 0.2$  дБ и  $2.5 \pm 0.3$  дБ, соответственно ( $p < 0.0001$ ). В обеих группах изменения порога после адаптации к ГТ не зависели от частоты стимула и уха, для которого выполнялось измерение. Существенная разница между группами была выявлена в динамике восстановления порогов: время от окончания адаптации достоверно влияло на величину порогов в младшей ( $F(6, 213) = 7.59$ ,  $p < 0.0001$ ), но не в старшей группе ( $F(6, 213) = 0.68$ ,  $p = 0.66$ ).

Таким образом, подтверждена гипотеза о снижении порогов слуха после адаптации к ГТ. Это снижение наблюдалось у испытуемых младшего и старшего возрастов, оно не зависело от частоты и обследуемого уха. Были выявлены различия в динамике порогов слуха: их снижение непосредственно после адаптации к ГТ в младшей группе оказалось больше, чем у испытуемых старшего возраста. С увеличением времени после адаптации, у испытуемых младшего возраста пороги быстро приближались к исходным значениям; в старшей возрастной группе такого приближения не наблюдали.

*Финансовая поддержка: работа поддержана средствами федерального бюджета по государственному заданию ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ДЕСТАБИЛИЗАЦИЯ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ ЧЕЛОВЕКА ЭМОЦИОНАЛЬНО-МОТИВАЦИОННО ЗНАЧИМЫМИ ЗВУКОВЫМИ СТИМУЛАМИ**

Гвоздева А. П.<sup>1,2,\*</sup>, Шандыбина Н. Д.<sup>1</sup>, Тимофеева О. П.<sup>1,2</sup>, Андреева И. Г.<sup>2</sup>, Мошонкина Т. Р.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alisap.gvozdeva@gmail.com

Контроль вертикальной позы человека осуществляется посредством спинальных и супраспинальных механизмов. Механические воздействия синхронно активируют оба этих механизма (Wittenberg et al., 2017), тогда как звуковые стимулы действуют на позу через аудиомоторные пути, активируя супраспинальные механизмы ее регуляции (Lenc et al., 2021). Показано дестабилизирующее влияние коротких одиночных мотивационно значимых звуков на вертикальную позу (Timofeeva, Andreeva, 2022). Цель данной работы – сравнить влияние звуковых стимулов разного эмоционально-мотивационного содержания, продолжительности и направления воздействия на поструральные показатели.

Регистрация стабиллограммы с закрытыми глазами была выполнена в анэхоидной звукоизолированной камере у 33 здоровых испытуемых (18-24 года, левая опорная нога). Для каждого из них выполняли 14 регистраций длительностью по 70 с. Две контрольные – в тишине, остальные – со стимуляцией трех типов в течение 30 с: 1) длительные стимулы с паузами 2-4 с; 2) длительные стимулы без пауз; 3) короткие стимулы с паузами 2-4 с. Используемые звуковые стимулы: хлопок двери, телефонные звонки, звук тормоза и т.п. Стимуляцию каждого типа выполняли с использованием громкоговорителя, который был расположен спереди, сзади, слева или справа от испытуемого. Оценивали следующие показатели позы: длину траектории центра давления (ЦД), линейную скорость и разброс по фронтальной и сагиттальной осям, а также площадь доверительного эллипса стабиллограммы.

Была зарегистрирована дестабилизация в ответ на эмоционально-мотивационно значимые звуковые стимулы. Наибольший эффект выявили в ответ на длительные стимулы без пауз справа. Увеличивались длина траектории ЦД по фронтальной и сагиттальной осям (с 163 до 184 мм, и с 208 до 234 мм, соответственно), линейная скорость по сагиттальной оси (с 6.7 до 7.6 мм/с), разброс положений ЦД по фронтальной и сагиттальной осям (с 2.7 до 3.2 мм и с 3.5 до 4.2 мм, соответственно), а также площадь эллипса (с 140 до 204 мм<sup>2</sup>). Менее эффективно дестабилизировали позу короткие стимулы, подаваемые справа: возрастала длина траектории ЦД (с 208 до 228 мм), линейная скорость (с 6.7 до 7.4 мм/с) и разброс (с 3.5 до 3.9 мм) по сагиттальной оси. Таким образом, поздние реакции на мотивационно значимые звуковые стимулы зависели от длительности этих стимулов, а также от локализации их источника, что может объясняться однородностью группы испытуемых по опорной ноге.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00226.*

### **МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА РЕТИНОПЕТАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ У ПРЕСНОВОДНЫХ МОЛЛЮСКОВ *LYMNAEA STAGNALIS* И *POMACEA CANALICULATA***

Доминова И. Н.\*, Котова В. В., Хусенова А. А., Сидорова М. В., Жуков В. В.

*ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград*

\*e-mail: irinadominova@gmail.com

5НТ-ергические волокна в оптическом нерве моллюсков описаны у нескольких видов брюхоногих (Takahasi et al., 1989; Жуков и др., 2012). Однако молекулярный механизм, посредством которого 5НТ может влиять на клетки

сетчатки, остается не исследован. Целью данной работы стало получение свидетельств пути реализации физиологической роли серотонина в глазах двух видов пресноводных брюхоногих – *Lymnaea stagnalis* и *Pomacea canaliculata*.

В ходе работы решались две задачи: 1) выявить наличие 5-HT-иммунореактивных волокон в сетчатке, 2) зафиксировать транскрипцию генов, кодирующих первичную структуру рецепторов и транспортеров 5-HT. Первая задача решалась флуоресцентным ИГХА на срезах (антитела Cloud-Clone Corp.). Вторая – количественным ПЦР анализом. Все праймеры для амплификации генов, кроме 5-HTR2 *L. stagnalis* (Benatti, 2017), были подобраны с помощью Primer-BLAST. Расчет уровней транскрипции генов (УТ) выполнен методом  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ . В качестве референсного гена использовался *Gapdh*. Статистическая обработка данных выполнена однофакторным анализом ANOVA (критерий Тьюки,  $p < 0.05$ ). Для сравнительной оценки УТ кроме глаз были исследованы центральные ганглии и щупальца.

У моллюсков обоих видов сплетения 5-HT-ергических волокон хорошо различимы по внешнему краю глазного бокала, а отдельные аксоны проникают к базальным частям фоторецепторов. Плотность и пространственная организация этой сети делают ее хорошо различимой на фоне более редких и хаотично ориентированных волокон тканей, окружающих глазной бокал.

У *L. stagnalis* обнаружены транскрипты двух изоформ рецепторов 5-HTR1 (L06803.1) и 5-HTR2 (U50080.1). В образцах тканей глаза сравнительно с ганглиями и щупальцами установлено статистически значимое снижение УТ обеих изоформ. Различий между УТ в нервных узлах и щупальцах не выявлено.

У *P. canaliculata* обнаружена транскрипция 3 генов 5-HTR (1-like (XM\_025238755.1), 4-like (XM\_025238614.1), 2C-like (XM\_025223758.1)) и одного транспортера (sodium-dependent serotonin transporter-like (XM\_025237076.1)). УТ генов транспортера и 5-HTR4-like (XM\_025238614.1) во всех 3-х анализируемых тканях был статистически не различим, тогда как УТ генов двух других рецепторов были повышены в щупальцах по сравнению с тканями глаза и ганглиями. При этом различий между УТ в глазах и нервных узлах не наблюдалось.

Полученные результаты подкрепляют предположение о существовании 5-HT-ергического механизма модуляции состояния сетчатки у исследованных видов моллюсков.

### КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ДИАМЕТРОМ РОГОВИЦЫ И ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА У ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ

Древницкая Т. С.<sup>1\*</sup>, Смелышева Л. Н.<sup>1</sup>, Кузнецов Г. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Курганский государственный университет, г. Курган

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: tatka1995@mail.ru

Наибольший интерес вызывает изучение морфофункциональных особенностей глаза при различном уровне энергетического обмена, что и определило актуальность данной работы. Диаметр роговицы (White-to-White, WTW) представляет собой горизонтальное расстояние между границами лимба роговицы. Измерение диаметра роговицы используется для лечения и диагностики ряда глазных заболеваний, таких как врожденная глаукома, микрокорнея и мегалокорнея. Достоверно больший размер роговицы выявлен у пациентов с кератоконусом, решетчатой и зернистой дистрофиями роговицы, чем в норме (Gharaee et al., 2014).

Целью данного исследования являлось выявление корреляции между горизонтальным диаметром роговицы и индексом массы тела у лиц молодого трудоспособного возраста. Было обследовано 15 человек (30 глаз) в возрасте от 18 до 22 лет. После полного медицинского осмотра, включающего в себя углубленное офтальмологическое обследование, все студенты были отнесены к основной медицинской группе здоровья. Измерения горизонтального диаметра роговицы проводились с помощью прибора для определения параметров глаза Lenstar LS900. Для каждого глаза было проведено пять достоверных последовательных измерений, а затем они были усреднены. Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента.

На основании индекса массы тела все обследуемые были разделены на 3 группы. Первая группа представлена людьми с дефицитом массы тела (ИМТ  $\leq 18,4$  кг/м<sup>2</sup>), вторая группа – с нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>), третья группа – с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>). Проанализировав горизонтальный диаметр роговицы, мы определили взаимосвязь между данным показателем у лиц с дефицитом массы тела, нормальной массой тела и избыточной массой тела. Среднее расстояние WTW составило 11,67 $\pm$ 0,06 мм в группе с дефицитом массы тела, 12,44 $\pm$ 0,13 мм в группе с нормальной массой тела и 12,24 $\pm$ 0,07 мм – с избыточной массой тела. Достоверно больший показатель диаметра роговицы определен в группе с нормальной и избыточной массой тела ( $p < 0,05$ ). Отмечается тенденция к увеличению данного показателя у лиц с избыточной массой тела, однако данная разница статистически не достоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что диаметр роговицы достоверно коррелирует с индексом массы тела у здоровых молодых людей.

## ВЛИЯНИЕ ВОДНОЙ ИММЕРСИИ НА ХАРАКТЕРИСТИКИ УСТАНОВКИ ВЗОРА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗАДАЧИ ГАШЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ СВЕТОВОЙ МИШЕНИ У ОБЕЗЬЯН И ЧЕЛОВЕКА

Зобова Л. Н. \*, Миллер Н. В., Бадаква А. М.

ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

\*e-mail: lnz75@mail.ru

Одной из составляющих пространственной ориентации человека является совокупность механизмов, осуществляющих быстрый перевод и установку взора на мишень. Точность и скорость реакции установки взора (РУВ) обеспечивается высоко координированным взаимодействием саккадического движения глаз к мишени, движения головы в том же направлении и компенсаторного противовращения глаз, осуществляемого коротколатентным вестибуло-окулярным рефлексом (ВОР).

Исследования, проведенные на 3-х обезьянах, обученных гасить нажатием пальца условно «положительные» боковые мишени, зажигающиеся в случайном порядке после гашения центральной мишени, показали, что опорная разгрузка в условиях водной иммерсии по уровень грудины сопровождалась увеличением амплитуды саккад и коэффициента ВОР при снижении скорости поворота головы. Увеличение степени опорной разгрузки при погружении обезьян по уровень шеи дважды с интервалом времени 2 недели вызвало более существенные изменения характеристик движений глаз и головы. Низкая максимальная скорость поворота головы у обезьян сопровождалась новой стратегией движения головы. В совокупности эти результаты показали, что более выраженная опорная разгрузка оказывает влияние на центральное программирование координации глаз и головы в значительно большей степени и связано с участием механизмов моторного обучения и длительной памяти. Так как движения глаз и головы в этих исследованиях были связаны общей задачей быстрого и точного перевода взора на мишень, увеличение скорости движения глаз могло быть как прямым результатом воздействия опорной разгрузки на механизмы генерации саккады глаз, так и следствием уменьшения скорости поворота головы как первичного эффекта дефицита опоры.

Для решения этого вопроса у 4-х испытуемых до и в день завершения 7-суточной «сухой» иммерсии проведено тестирование выполнения аналогичной моторной задачи при фиксированном положении головы и двух способах гашения: нажатием пальца руки на область мишени сенсорного экрана или клавишу компьютерной «мышь». Регистрация движения глаз осуществлялась с помощью анализа инфракрасного изображения каждого глаза с частотой 200 Гц.

Полученные данные говорят о прямом влиянии длительной опорной разгрузки на механизмы генерации саккадических движений глаз. Они не исключают одновременного прямого влияния опорной разгрузки на механизмы поворота головы во время РУВ, но и не позволяют считать изменения в характеристиках движений глаз лишь вторичным результатом.

*Финансовая поддержка по теме РАН 63.1.*

## ВЛИЯНИЕ КООРДИНАЦИОННОЙ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ СИЛОВОЙ ТРЕНИРОВКИ ПРОНАТОРОВ И СУПИНАТОРОВ ПРЕДПЛЕЧЬЯ НА ИХ ПРОПРИОЦЕПТИВНУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Иконникова Е. С.<sup>1,2,\*</sup>, Люкманов Р. Х.<sup>2</sup>, Мельников А. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ Научный центр неврологии, г. Москва

\*e-mail: ikonnikovaes@list.ru

**Введение.** Обучение манипулятивным движениям имеет высокую актуальность в спорте, например, в теннисе, фехтовании, а также в реабилитации постинсультных пациентов с нарушениями моторики рук. Цель работы – исследовать эффекты трех видов манипулятивных тренировок: 1) тонкой координационной, 2) дифференцированного силового расслабления и 3) их сочетания – на проприоцептивную чувствительность кистевых мышц руки.

**Методы исследования.** В исследование были включены 40 здоровых, физически активных добровольцев в возрасте от 18 до 35 лет, которые после рандомизации составили 4 группы по 10 человек: «Контроль» (отсутствие тренировок), «Координация» (тренировка прохождения лабиринта тонким крючком), «Сила» (тренировка силового расслабления пронаторов и супинаторов предплечья), «Сочетанная» (совместная тренировка координационных способностей и силового расслабления). До и после тренировок (n=10) были оценены: активная пространственная проприоцепция (точность воспроизведения угла пронации/супинации предплечья) и активная силовая проприоцепция (точность воспроизведения статического усилия путем пронации/супинации предплечья).

**Результаты.** Однофакторный анализ не выявил различий в изменении пространственной проприоцепции между тремя тренировками. Тренировки не оказывали влияния на пространственную проприоцепцию. Повышение точности воспроизведения силового усилия супинацией выявлено только в группе «Сила», а силовая проприоцепция в пронации предплечья увеличивалась в группах «Сила» и «Сочетанная тренировка». Эффективность координационной тренировки в развитии силовой проприоцепции была минимальна. Корреляционный анализ не выявил

взаимосвязей между изменениями показателей силовой и пространственной проприоцепции за период тренировки в общей группе испытуемых (n=40).

**Заключение.** Таким образом, координационная тренировка тонкого манипуляторного навыка оказалась не эффективной в совершенствовании пространственной и силовой проприоцептивной чувствительности. Совершенствование силовой проприоцепции было наиболее эффективно в результате тренировки силового расслабления, менее эффективно после сочетанной тренировки и не эффективно после координационной тренировки.

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРОЕНИЯ И БЕЛКОВ ХРУСТАЛИКОВ РЫБ И БРЮХОНОГИХ МОЛЛЮСКОВ

Капитунова А. И. \*, Доминова И. Н., Волканеску М. В., Жуков В. В.

*Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград*

\*e-mail: AIKapitunova@mail.ru

Хрусталики камерных глаз гидробионтов различных филогенетических групп обладают высокой степенью сходства: форма близкая к сферической, высокое значение коэффициента преломления и его радиального градиента. Данная работа посвящена сравнению структуры хрусталиков, а также их белков у нескольких видов рыб и пресноводных брюхоногих моллюсков.

1. Получены спектры комбинационного рассеяния света в диапазоне 250-4000 см<sup>-1</sup> хрусталиками карпа *Cyprinus carpio*, судака *Sander lucioperca*, сига *Coregonus lavaretus*, угря *Anguilla anguilla*, а также моллюсков *Lymnaea stagnalis* и *Pomacea canaliculata*. Спектры хрусталиков всех исследованных рыб принципиально схожи по набору и положению пиков в диапазоне 1000-1850 см<sup>-1</sup>. Спектры же моллюсков заметно отличаются от таковых у рыб положением и высотой пиков.

2. Тонкая структура хрусталиков *S. lucioperca*, *L. stagnalis* и *P. canaliculata* была проанализирована с помощью фазово-контрастной (Olympus iX53) и сканирующей электронной (Hitachi TM4000Plus) микроскопий. Анализ срезов и сколов показал, что хрусталики судака имеют выраженную слоистую структуру с поперечными шивками, в отличие от гомогенной структуры хрусталиков моллюсков.

3. Для выявления экспрессии генов кристаллинов были выбраны виды с доступными аннотированными геномами (каarp, судак и *P. canaliculata*). В результате была обнаружена экспрессия специфических для хрусталиков 4-х генов карпа (*GCM1*, *GCM1L*, *GCM2L*, *GC2L3*) и судака (*GCM2L*, *GFCM2L3*, *GFCM2L4*, *GCNA2*). В тканях *P. canaliculata* выявлена экспрессия 3-х генов: *α-crystallin A* (*LOC112560541*), *α-crystallin B* (*LOC112566700*) и *S-crystallin 4-like* (*LOC112572576*).

4. Произведены расчеты параметров структуры выявленных кристаллинов: аминокислотный состав, индекс гидрофобности (GRAVY), степень спирализации, инкремент показателя преломления (*dn/dc*). В кристаллинах карпа и в меньшей степени судака преобладают аргинин, метионин и глицин. В кристаллинах *P. canaliculata* преобладает более широкая группа аминокислот, в которую не входит метионин. Значение *dn/dc* у кристаллинов рыб превышает таковые у моллюска на величины в диапазоне от 0,0024655 до 0,0141362. По индексу гидрофобности белки близки, а индекс спирализации у рыб не превышает 3 %, а у моллюска же варьирует от 0 до 57 %.

Полученные результаты позволяют заключить, что сходные оптические функции хрусталиков реализуются у рыб и водных брюхоногих моллюсков различными группами белков и, вероятно, различными способами их укладки.

### ВЛИЯНИЕ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ НА ВОСПРИЯТИЕ ДЛИНЫ И НАПРАВЛЕНИЯ

Карпинская В. Ю.<sup>1\*</sup>, Зеленская И. С.<sup>1,2</sup>, Ляховецкий В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup> *Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: karpinskaya78@mail.ru

Проблемы космических путешествий давно находятся в фокусе внимания. Еще Циолковский (1920) предсказывал, что космонавты будут испытывать “фантазмагорические ощущения” вследствие потери массы тела. Это предсказание было впоследствии подтверждено – космонавты испытывают пространственные иллюзии в ходе адаптации к невесомости (Корнилова, 1997). Один из тестов, используемых для оценки анизотропии восприятия пространства, – тест оценки направления отрезка. Однако такой тест, в котором использовался джойстик, не показал отличия паттерна ответов в космосе от наземных условий (McIntyre, Lipshits, 2008). Цель работы – исследование влияния “сухой” иммерсии (СИ), наземной модели гравитационной разгрузки, на восприятие длины и направления отрезка в модифицированной версии теста, не требующего использования инструментов.

Проанализирована динамика сенсомоторной оценки длин и направлений отрезков различной ориентации ведущей рукой в 7-суточной СИ (n=10) в сравнении с контрольной группой (n=22). Измерения проводились до начала СИ, на первые, третьи, пятые и седьмые сутки СИ и после ее окончания. На этапе запоминания испытуемые вели ведущей рукой по видимому отрезку, расположенному под различным углом к горизонтали на сенсорном экране, а на этапе воспроизведения повторяли это движение в том же месте на пустом экране. В обеих группах при запоминании ошибка в оценке длин и направлений отрезков была небольшой и не имела выраженной динамики; при

воспроизведении получен моторный эффект отталкивания (“motor oblique effect”, отталкивание отрезков различных направлений от канонических осей, вертикальной и горизонтальной). В то же время в группе СИ были более выражены две противоположные тенденции. С одной стороны, на протяжении СИ оценка направления стала более точной. С другой – на протяжении СИ длина отрезка стала оцениваться менее точно (движения становились все более гиперметрическими). Такой паттерн ошибок свидетельствует в пользу гипотезы векторного кодирования, при котором направление и длина планируемого движения кодируются независимо друг от друга (Gordon, 1994). Причем СИ избирательно влияет на точность кодирования длины, а не направления движения ведущей руки.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-18-00074.*

### **ПРЕДСКАЗАНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА PAX В ОРГАНИЗМЕ *LISSACHATINA FULICA***

Коршунова Н. Г.\*, Головнева К. Ю., Доминова И. Н., Жуков В. В.

*ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,  
г. Калининград*

\*e-mail: irina040788@gmail.com

Белки PAX, содержащие paired domain и являющиеся транскрипционными факторами, экспрессируются как в организмах позвоночных, так и беспозвоночных, принимая участие в развитии многих органов и тканей. Так, у брюхоногих и головоногих моллюсков PAX-2, -5, -6 и -8 экспрессируются при развитии сенсорных систем и участвуют в развитии ЦНС (Wollesen et al., 2015). При изучении белков PAX у моллюсков необходимо учитывать способность некоторых представителей данного типа к регенерации отдельных органов и тканей, в том числе, глаз и ЦНС. Таким моллюском, в частности, является *Lissachatina fulica* (Bobkova et al., 2004), протеом которого не изучен. При этом изучение роли белков PAX может оказаться перспективным для развития стратегий лечения нейродегенеративных заболеваний. Целью данного исследования стало биоинформатическое предсказание последовательностей белков семейства PAX у *L. fulica* как потенциальных участников механизмов развития и морфогенеза глаза и ЦНС данного брюхоногого моллюска.

Для достижения поставленной цели из базы данных NCBI Protein с использованием поиска BALST (BLASTp) была взята 91 последовательность PAX белков 3-х классов моллюсков (брюхоногие, головоногие и двустворчатые). На основе множественного выравнивания (алгоритмы Clustal Omega и MUSCLE) этих последовательностей были построены HMM3-профили в ПО Unipro UGENE (версия 46.0), которые использовались для поиска гомологичных последовательностей белков PAX у *L. fulica* (GigaDB) с помощью ПО HMMER (версия 3.3.2). Для подтверждения принадлежности найденных последовательностей к белкам PAX был проведен поиск консервативных доменов с помощью web-сервиса InterPro.

В результате из 10 отобранных по наименьшему E-value в HMMER последовательностей только 8 содержали консервативный paired domain. Дальнейший поиск консервативных доменов (Homeodomain, oxtapeptide) показал, что:

- только Afu019351 содержит полный Homeodomain;
- Afu015865, Afu013869, Afu023584 и Afu004298 содержат частичный Homeodomain;
- Afu008958 в дополнение к paired domain и частичному Homeodomain имеет oxtapeptide, который также был обнаружен в Afu016671 и Afu016672.

Таким образом, нами была проведена первая попытка аннотации генома *L. fulica*, нацеленная на поиск белков PAX, как одних из возможных участников морфо- и органогенеза, в том числе, механизмов развития и регенерации глаза у данного брюхоногого моллюска.

*Финансовая поддержка: грант № 434-К-23 программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030» БФУ им. И. Канта.*

### **ВЛИЯНИЕ СКОРОСТИ ПРЕЗЕНТАЦИИ НА ОБРАБОТКУ СЛУХОВОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ РЕТТА**

Костанян Д. Г.<sup>1\*</sup>, Ребрейкина А. Б.<sup>1,2</sup>, Войнова В. Ю.<sup>3</sup>, Сыроева О. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи*

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

<sup>3</sup>*Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии  
имени академика Ю. Е. Вельтищева, г. Москва*

\*e-mail: daria.kost17@gmail.com

Синдром Ретта – редкое нарушение развития, связанное с мутацией в гене MECP2. Пациенты с этим синдромом имеют тяжелые двигательные и когнитивные нарушения. Сохранность перцептивных и когнитивных навыков при синдроме Ретта сложно оценить, однако отмечают, что таким пациентам может требоваться больше времени на обработку информации, чем их типично развивающимся сверстникам (Neul et al., 2010). Так же ряд исследований

указывает на то, что слуховая обработка информации при синдроме Ретта может быть искажена (Saby et al., 2021, Sysoeva et al. 2020). Так как у здоровых детей и взрослых амплитуда слухового вызванного потенциала увеличивается при увеличении интервала между стимулами (следствие адаптации в слуховой системе) (Pereira et al., 2014), целью данного исследования было изучить, может ли увеличение межстимульного интервала сократить наблюдаемые межгрупповые различия слуховых вызванных потенциалов (СВП) у детей с синдромом Ретта и контрольной группы.

В исследовании приняли участие дети с синдромом Ретта (N=22 (в окончательный анализ были включены 12), возраст=9,0±3,1) и их нормотипичные сверстники (N=27, возраст=9,7±3,4). Во время регистрации электроэнцефалограммы (NeuroTravel, 28 каналов, система 10-20) участникам предъявлялись повторяющиеся звуковые стимулы (1000 Гц) в трех сериях с различными межстимульными интервалами: 900 мс, 1800 мс и 3600 мс. Во время предъявления слуховых стимулов, участники смотрели мультфильм с выключенным звуком. Анализировали пиковые значения амплитуд, а также значения латентности основных компонентов вызванных потенциалов.

В обеих группах амплитуда компонентов N1 и P2 была меньше при интервале 900мс, чем при более длинных интервалах, что указывает на сохранение основного механизма адаптации в слуховой системе при синдроме Ретта. В то же время при синдроме Ретта латентность этих компонентов была значительно больше, чем в нормотипичной группе. Также при синдроме Ретта наблюдалась стагнация амплитуды компонента P2N1 с возрастом, тогда как у нормотипичных детей амплитуда его с возрастом увеличивалась. Более того, поздние компоненты (P2 и N2) при синдроме Ретта были резко снижены независимо от интервала между стимулами.

Подводя итог, можно сказать, что несмотря на то, что при синдроме Ретта компоненты слухового вызванного потенциала явно нарушены (снижение амплитуды и задержка латентности), у этих пациентов сохраняется модуляция амплитуды и латентности основных компонентов при изменении межстимульного интервала.

*Финансовая поддержка: Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект COG-RND-2262).*

### **ВЛИЯНИЕ РАННЕГО ОПЫТА И МАТЕРИНСКОЙ СРЕДЫ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ И НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ НА КОН- И ГЕТЕРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАПАХИ У БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ ВИДОВ ДОМОВЫХ МЫШЕЙ РОДА MUS**

Котенкова Е. В.<sup>1\*</sup>, Амбарян А. В.<sup>1</sup>, Кузнецова Е. В.<sup>1</sup>, Мальцев А. Н.<sup>1</sup>, Ромашенко А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*email: evkotenkova@yandex.ru

Наиболее эффективно обучение происходит в чувствительные периоды (ЧП), когда возможен выбор схем нейрональных связей из большого диапазона потенциальных, а опыт может оказывать огромное влияние на их формирование. Цель: оценка влияния раннего обонятельного опыта (РОО) и материнской среды (МС) на поведенческие, гормональные и нейрональные реакции самцов близкородственных видов домовых мышей на кон- и гетероспецифические запахи рецептивных самок. Использован подход перекрестного воспитания детенышей. Показано, что РОО во время постнатального онтогенеза, связанный с модификацией МС, приводит к изменению поведенческих, гормональных и нейрональных ответов на кон- и гетероспецифические запахи взрослых особей у трех близкородственных таксонов домовых мышей. Выращенные собственными матерями самцы демонстрировали ярко выраженное предпочтение запаха конспецифичных самок в состоянии эструса по сравнению с запахом гетероспецифичных при парном предъявлении источников запаха. *M. spicilegus*, выкормленные самками *M.m. musculus*, предпочитали запах гетероспецифичных самок. *M.m. wagneri*, воспитанные *spicilegus*, и *spicilegus*, выращенные *wagneri*, не проявляли предпочтения кон- или гетероспецифического запаха. Уровень свободного тестостерона (УСТ) в сыворотке крови (*метод гетерогенного иммуноферментного анализа*) достоверно ниже у самцов *spicilegus* по сравнению с *wagneri*. УСТ самцов, воспитанных конспецифичной самкой, достоверно ниже при экспозиции им запаха гетероспецифичной, чем при предъявлении запаха самки своего вида. Воспитание самцов *wagneri* самками близкородственного вида обуславливало уменьшение тестостеронового ответа самцов на предъявление хемосигналов от самки (как гетеро-, так и конспецифичной) и приводило к отсутствию различий в УСТ при экспозиции этих запахов. Нейрональная активация в дополнительной обонятельной луковице (ДОЛ) (марганец-усиленная магнитно-резонансная томография) у самцов, воспитанных гетероспецифическими самками, была противоположной по сравнению с самцами, выкормленными конспецифичными самками. Т. о. МС, включая запах, оказывает большее влияние на уровень МРТ сигнала в ДОЛ у половозрелых самцов, чем генетическое родство реципиента и донора запаха. Показаны сопряженность формирования поведенческих и физиологических механизмов прекопуляционной изоляции в раннем онтогенезе и возможность эпигенетических процессов при становлении механизмов изоляции в ходе эволюции у домовых мышей *Mus musculus* s.l.

*Финансовая поддержка Российского научного фонда, проект № 22-24-00303.*

**ПОЛУЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО СЕНСОРА СЕРОТОНИНА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ЭТОГО НЕЙРОМЕДИАТОРА ВКУСОВЫМИ КЛЕТКАМИ**

Котова П. Д.\* , Кабанова Н. В., Рогачевская О. А., Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки ФИЦ ПНЦБИ РАН, г. Пущино*

\*e-mail: p.d.kotova@gmail.com

Задача изучения секреции серотонина отдельными вкусовыми клетками типа III требовала создания инструмента, позволяющего детектировать наномолярные концентрации серотонина в условиях физиологического эксперимента. Для этого нами был создан клеточный сенсор серотонина, представляющий собой моноклональную линию клеток СНО, гетерологически экспрессирующих серотониновый рецептор 5-HT<sub>2C</sub>. Полученные клетки-сенсоры, в отличие от клеток СНО дикого типа, в ответ на стимуляцию серотонином генерировали Ca<sup>2+</sup>-сигналы, однако амплитуда этих сигналов не зависела от его концентрации. То есть проводить исследования, связанные с величиной выброса серотонина, с помощью данного сенсора не представлялось возможным. Таким образом, мы столкнулись с задачей создания клеточного сенсора, амплитуда ответов которого зависела бы от концентрации серотонина градуально.

сАМР-сигнализация не включает в себя триггерных механизмов, подобных Ca<sup>2+</sup>-индуцированному выбросу Ca<sup>2+</sup> в кальциевой сигнализации. Поэтому можно было ожидать, что при использовании рецептора, сопряженного с аденилатциклазным каскадом, серотонин будет вызывать в клетках сАМР-ответы, амплитуда которых будет зависеть от дозы агониста. Поскольку синтетических флуоресцентных сАМР-зондов не разработано, динамический мониторинг этой молекулы внутри живой клетки стал возможен только с появлением генетически кодируемых сенсоров. Полагаясь на перечисленное, мы приступили к получению моноклональной линии клеток СНО, экспрессирующих рецептор серотонина 5-HT<sub>4</sub> и генетически кодируемый флуоресцентный сенсор внутриклеточного сАМР Pink Flamindo. Для этого из мозга мыши клонировали серотониновый рецептор 5-HT<sub>4</sub>, его фрагмент, включающий нуклеотиды 207-1376 NM\_008313.4 клонировали в HindIII сайт pAcGFP1-Hyg-N1 вектора с последовательностью GFP. Затем клетки СНО трансфицировали плазмидными векторами pAcGFP1-Hyg-N1/5-HT<sub>4</sub> и Pink Flamindo (#102356 Addgene). Полученную клеточную популяцию подвергли селекции на антибиотике, затем клетки, обладающие флуоресценцией, соответствующей GFP и Pink Flamindo, были отобраны и помещены по одной в лунку 96-луночного планшета с помощью клеточного сортера. Таким образом было получено 72 моноклональные линии клеток, из которых было отобрано 4, обладающие наилучшими характеристикам сАМР-ответов на серотонин. Созданный таким образом клеточный сенсор серотонина был использован для изучения выброса серотонина вкусовыми клетками типа III.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-75-10068.*

**ВЛИЯНИЕ РЕНИНАНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ГИДРОДИНАМИКУ ГЛАЗА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОЙ НЕВЕСОМОСТИ**

Манько О. М.<sup>1\*</sup>, Васильева Г. Ю.<sup>1</sup>, Гимадиев Р. Р.<sup>1,2</sup>, Носовский А. М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

<sup>2</sup> *ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», г. Москва*

\*e-mail: olgamanko@list.ru

В настоящее время внимание исследователей направлено на предотвращение риска развития нейро-окулярного синдрома, вызванного условиями КП (spaceflight-associated neuro-ocular syndrome – SANS), механизм возникновения которого недостаточно изучен. Поэтому целью работы было исследование связи изменений гидродинамики глаза с параметрами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Известно, что в условиях невесомости происходит перестройка водно-электролитного баланса, вызванная перераспределением жидкостных сред в краниальном направлении. В основе этих изменений лежит кардиоренальный рефлекс Генри-Гауэра. При этом ключевым звеном регуляции рефлекса является РААС. В условиях моделируемой невесомости с использованием метода «сухой» иммерсии (СИ) наблюдаются аналогичные рефлексорные реакции с развитием отрицательного водного баланса.

Ранее было показано, что в условиях СИ изменяется гидродинамика глаза у 80 % испытуемых выявлены изменения показателей электронной тонографии глаза. Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между параметрами глазного гидробаланса и динамикой эндокринных и биохимических маркеров кардиоренального рефлекса Генри-Гауэра у испытуемых в ходе 21-суточной СИ.

В исследование приняли участие 10 практически здоровых мужчин-добровольцев (ср. возраст 29 ± 4 года). Оценку состояния гидродинамики глаза проводили до начала и в первый день после СИ, с использованием электронной тонографии («ГНЦ100»).

Биохимический анализ крови проводили с использованием электрохемилюминесцентного и ИФА методов на модульной платформе Cobas-6000 (Roche, Германия). Статистический анализ проводился с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Впервые выявлены с достоверностью ( $p < 0.05$ ) значимые зависимости: значения коэффициента F (скорости продукции внутриглазной жидкости) от выраженности динамики АКТГ плазмы крови, значения коэффициента С (скорости оттока внутриглазной жидкости) от уровня ренина плазмы крови.

Полученные результаты предполагают целесообразность дальнейшего изучения корреляционной взаимосвязи указанных выше параметров с уточнением индивидуальных проявлений выраженности кардиоренального рефлекса.

*Финансовая поддержка: научные темы РАН 63.2. и 65.1.*

### **ТОПОГРАФИЯ ГАНГЛИОЗНОГО СЛОЯ И РЕТИНАЛЬНАЯ РАЗРЕШАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ИРАВАДИЙСКОГО ДЕЛЬФИНА *ORCAELLA BREVIROSTIS***

Масс А. М.\*

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: alla-mass@mail.ru

Организация полей зрения китообразных зависит от среды обитания. Большинство исследований выполнено на китообразных, обитающих в прозрачных водах морей и океанов. Интерес представляет организация поля зрения у китообразных, для которых образ жизни сочетает пребывание в водах как высокой, так и низкой прозрачности. Одним из таких видов является иравадийский дельфин *Orcaella brevirostis*, обитающий в мутных водах устья реки Геконг (Вьетнам).

На тотальных препаратах сетчатки проведено исследование зрительной системы этого вида. Исследованы оптические структуры глаза, морфологическая, гистологическая и топографическая организация сетчатки. Изучено распределение плотности ганглиозных клеток по всей поверхности сетчатки и установлена локализация областей максимальной плотности клеток (зон наилучшего видения), их размеры и конфигурация. Полученные данные позволили оценить ретинальную разрешающую способность в воде и воздухе.

Топография ганглиозного слоя сетчатки и ретинальная разрешающая способность иравадийского дельфина принципиально не отличаются от таковых других зубатых китообразных, обитающих в океанических водах. Вывод: наличие двух областей концентрации ганглиозных клеток характерно для китообразных, обитающих как в прозрачных, так и в малопрозрачных водах.

### **РАЗЛИЧИЕ СИГНАЛОВ С ГРЕБЕНЧАТЫМИ СПЕКТРАМИ ПРИ ВОЗРАСТНЫХ ПОТЕРЯХ СЛУХА**

Милехина О. Н.\*, Супин А. Я., Нечаев Д. И.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: o-milekhina@mail.ru

Возрастное ухудшение слуха (пресбиакузис)—одно из наиболее частых хронических нарушений здоровья человека. Такая потеря слуха (тугоухость) характеризуется не только снижением слуховой чувствительности, т.е. ухудшением способности воспринимать слабые звуки и повышением высокочастотных порогов слышимости, но и ослаблением способности к частотному анализу. Подобное снижение частотного различия ухудшает распознавание сложных звуковых образов, прежде всего страдает восприятие речи, а именно ее разборчивость. Для оценки способности слуховой системы возрастных испытуемых с ослабленным слухом распознавать сложные звуковые сигналы использовались звуковые стимулы с гребенчатыми частотными спектрами, содержащие периодически чередующиеся максимумы и минимумы спектральной амплитуды с тестом реверсии фазы гребней. Такие сигналы позволяют оценивать способность анализировать сигналы со сложным спектрально-временным рисунком. У испытуемых была проведена аудиометрия, которая подтвердила дефицит слуха, но в разной степени его потери. У всех испытуемых с тугоухостью были измерены пороги частотно-разрешающей способности слуха (ЧРС), показателем которых была различаемая плотность гребней и пороги глубины гребней. По сравнению с нормально слышащими испытуемыми наблюдалось резкое снижение ЧРС. Для возможности понять, какова роль спектральных и временных механизмов в возрастном дефиците слуха и каким образом они могут влиять на различение сложных спектральных рисунков сигнала, необходимо оценить влияние различных параметров спектра предъявляемого сигнала. Были использованы два параметра: ширина гребней и глубина гребней. Изменение ширины гребней повлияло на частотно-разрешающую способность: чем уже гребни, тем выше различение. Причина такого улучшения различения связана с тем, что увеличивается глубина гребней из-за расширения промежутков между ними. Такие данные были получены ранее и на нормально слышащих людях, по сравнению с которыми у слабослышащих испытуемых эта тенденция была выражена гораздо слабее. Степень улучшения различения у возрастных испытуемых была разной, что, возможно, связано с разной степенью потерей слуха. Дальнейшие исследования могут дать возможность понимания, каким образом можно модифицировать спектр сигнала для улучшения различения спектрального рисунка.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00148 (Д. И. Нечаев).*



## НЕЙРОХИМИЧЕСКАЯ СТРАТИФИКАЦИЯ А-СЛОЁВ ДОРЗАЛЬНОГО НАРУЖНОГО КОЛЕНЧАТОГО ТЕЛА КОШКИ

Михалкин А. А.\* , Меркульева Н. С.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: michalkin@mail.ru

Одна из главных зрительных таламических структур хищных и приматов – дорзальное наружное коленчатое тело (дНКТ) – имеет слоистую организацию. У хищных дНКТ включает два широких слоя (А и А1) и четыре узких слоя (См, С1, С2, С3). Слои глазоспецифичны и различаются по составляющим их клеточным популяциям. При этом А-слои не гомогенны по распределению релейных нейронов: у кунных показаны подслои клеток, реагирующих на включение и выключение света (ON/OFF клетки), у кошки неравномерно распределены нейроны, обрабатывающие мелкие детали (Х клетки) и движение зрительных объектов (У клетки). Однако, нет данных об особенностях распределения интернейронов в этих слоях. Известно, что тормозные интернейроны дНКТ включают ряд субпопуляций по экспрессируемому  $Ca^{2+}$ -связывающим белкам. В данной работе рассмотрено развитие парвальбумин-, кальбиндин- и кальретинин-позитивных нейронов (ПРВ+, КЛБ+, КЛР+) А-слоёв дНКТ у животных возрастом 0-123 дня и взрослых.  $Ca^{2+}$ -связывающие белки выявляли методом непрямой иммуногистохимической реакции. Показано, что КЛР+ нейроны в первые две недели залегают в середине А-слоя и ближе к верхней границе слоя А1, что наиболее ярко проявлено в представительстве зрительной периферии. К третьей неделе нейроны распределены равномерно по всей толщине слоёв. КЛБ+ нейроны к рождению имеют слабую иммуногистохимическую реакцию, значительно усиливающейся ко второй неделе. КЛБ+ нейроны залегают преимущественно в середине А-слоёв, что особенно выражено в слое А и в представительстве периферии обоих слоёв. ПРВ+ нейроны у животных сроком до 5-й недели представлены крупными клетками в межслойном пространстве слоёв А/А1 и А1/См. В толще слоёв дНКТ первые ПРВ+ нейроны появляются к 5-й неделе. В 2 месяца плотность клеток равна таковой у взрослых животных, в А-слоях хорошо выражена тенденция залегания иммунопозитивных нейронов в центральной части слоя. Таким образом, с помощью  $Ca^{2+}$ -связывающих белков показана стратификация А-слоёв на разных этапах постнатального развития дНКТ. Тормозные нейроны составляют примерно 10-25% нейрональной популяции дНКТ, ранее было показано, что релейные Х нейроны находятся под большим тормозным влиянием, чем У нейроны, и имеют тенденцию залежать в центральных частях А-слоёв. Различия в залегании тормозных нейронов в пределах А-слоёв могут говорить о специфичности нейронов, обеспечивающих торможение Х и У релейных нейронов.

*Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-техническое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0006.*

## ОСОБЕННОСТИ ОЛЬФАКТОРНОГО ВОСПРИЯТИЯ ЛЮДЬМИ ЗАПАХОВ РАЗНЫХ ВИДОВ МЫШЕЙ НАДВИДОВОГО КОМПЛЕКСА *MUS MUSCULUS S. LATO* И ИХ ГИБРИДОВ

Некрасова М. В.<sup>1\*</sup>, Алпатов В. В.<sup>2</sup>, Котенкова Е. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт проблем экологии и эволюции имени А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Московский педагогический государственный университет, г. Москва*

\*e-mail: smnvsb@gmail.com

Несмотря на то, что человек относится к видам-микросматикам, современные исследования показывают, что люди способны различать разные запахи от представителей своего вида (индивидуальные, гендерные и др.). Вероятно, человек способен к распознаванию запахов других видов млекопитающих и может быть использован как детектор. Это позволит получить дополнительные сведения об этих запахах (сходство/различие, качественные характеристики), и особенностях восприятия человеком сложных смесей.

Цель работы – оценить способности человека к распознаванию запахов от близкородственных видов домашних мышей и их гибридов.

В экспериментах принимали участие 113 испытуемых (18-30 лет). Всего проведено 256 тестов. Источники запахов – моча самцов разных видов/форм мышей: линейные лабораторные C57Bl, домашние (*Mus musculus*), курганчиковые мыши (*M. spicilegus*), а также гибриды первого поколения C57Bl\**M. spicilegus* в разных вариантах. Испытуемым предъявляли последовательно 3 ватных тампона с 30 мкл мочи, при этом первый и третий несли запах от одной и той же формы мышей, а второй – запах другой формы. Участники определяли отличие или сходство трех запахов и заполняли анкеты.

При предъявлении запахов C57Bl и *M. spicilegus*, распределение ответов достоверно отличалось от ожидаемого равномерного, при этом правильно выделяли отличающийся запах более половины тестируемых – 52,9%-66,7%. При предъявлении запахов эволюционно более близких форм – C57Bl и *M. musculus* люди не могли их различить и оценивали их как схожие: 38,9-44,4%.

Люди достоверно отличали по запаху гибридов разных вариантов скрещивания: ♀C57Bl\*♂*M. spicilegus* и ♀*M. spicilegus*\*♂C57Bl, при предъявлении этих запахов в разных комбинациях доля правильно отличивших их людей составляла 64,3-76,5%.

При предъявлении запахов гибрида и вида «отца» этого гибрида большая часть тестируемых правильно и достоверно их различали – 52,9-86,7%. При предъявлении запахов гибрида и вида «матери» испытуемые не могли различить их – доля ответов, где правильно указали отличие запахов, составляла 5,8-25%. Большинство оценивали запахи как идентичные – 43,8-70,1%, что говорит о сходстве этих запахов и позволяет выявить характер их наследования.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00303.*

### **ИЗМЕНЕНИЕ ФАЗЫ ПОТЕНЦИАЛА СЛЕДОВАНИЯ ОГИБАЮЩЕЙ, КАК ОТРАЖЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БЕГУЩЕЙ ВОЛНЫ В СЛУХОВОЙ УЛИТКЕ ЗУБАТЫХ КИТООБРАЗНЫХ**

Нечаев Д. И.\*, Попов В. В., Супин А. Я.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: dm.nechaev@yandex.ru

Зубатые киты являются одной из немногих групп животных, обладающих эхолокацией. В связи с этим их слуховая система претерпела ряд существенных изменений. У млекопитающих звук через систему слуховых косточек вызывает смещение жидкости в слуховой улитке, что приводит к возникновению бегущей волны на базилярной мембране, которая движется от основания улитки к её вершине. Представляет интерес, как изменяются характеристики бегущей волны у зубатых китов, в связи с появлением высокочастотного слуха.

Проведение острых физиологических опытов на зубатых китах невозможно, но возможна неинвазивная регистрация слуховых вызванных потенциалов (ВП). Одним из характерных для зубатых китов типов ВП является потенциал следования огибающей (ПСО) – последовательность вызванных потенциалов, которые воспроизводят ритм амплитудной модуляции тонов или шумов. Нами было сделано предположение, что изменение фазы ПСО в ответ на звуковые сигналы с разной несущей частотой, но одной частотой огибающей, может отражать перемещение бегущей волны в улитке.

Неинвазивно были зарегистрированы ПСО для двух видов зубатых китов (белуха *Delphinapterus leucas*, бесперая морская свинья *Neophocaena phocaenoides*) при стимуляции последовательностью тональных сигналов с частотой несущей от 16 до 128 кГц и частотой огибающей 1 кГц. Все ПСО содержали колебания с частотой 1 кГц. Для всех частот несущей были получены фазовые кривые, отражающие изменения фазы ПСО от интенсивности звука. На фазу ПСО влияли как интенсивность, так и частота несущей звукового сигнала. Чем выше интенсивность и чем выше частота, тем больше значение фазового сдвига. Было сделано предположение, что на пороге ответа на звуковой сигнал, сдвиг фазы зависит только от частоты несущей и почти не зависит от интенсивности сигнала. Далее, были определены значения фазы ПСО на пороге для разных несущих частот. Из полученных значений можно рассчитать время прохождения бегущей волны от точки базилярной мембраны, соответствующей 128 кГц, до точки, соответствующей 16 кГц. Время прохождения бегущей волны по базилярной мембране для бесперой морской свиньи и белухи составило 0.5 и 0.8 мс, соответственно. Ранее для афалины было получено значение 0.3 мс (Ротов et al., 2000). Однако, в предыдущем исследовании использовались широкополосные звуковые сигналы высокой интенсивности, что могло приводить к стимуляции очень широкой области базилярной мембраны.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-2500025.*

### **АДАПТАЦИОННАЯ ПАМЯТЬ В ФОТОРЕЦЕПТОРАХ: РАЗЛИЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ПАЛОЧКАХ И КОЛБОЧКАХ**

Николаева Д. А.<sup>1\*</sup>, Некрасова М. А.<sup>1</sup>, Ротов А. Ю.<sup>1,2</sup>, Астахова Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА, г. Ереван, Армения*

\*e-mail: daryakorenyak@gmail.com

Каскад фототрансдукции – это цепь биохимических реакций в фоторецепторах (палочках и колбочках), преобразующих энергию света в электрический ответ клетки. Звенья каскада фототрансдукции являются точками приложения регуляторных механизмов, подстраивающих чувствительность фоторецепторов к уровню освещенности. В фоторецепторах существуют три основных  $Ca^{2+}$ -зависимых контура, регулирующих фотоактивированный пигмент, гуанилатциклазу и цГМФ-управляемые каналы. Также имеются данные о дополнительных регуляторных механизмах, мишени и посредники которых пока неизвестны.

Ранее мы обнаружили прежде неописанный феномен: постепенное и длительное восстановление чувствительности палочек лягушки после ненасыщающей засветки, и назвали его «адаптационной памятью» (Ротов и соавт., 2021). В настоящей работе мы детально исследовали этот феномен в палочках и колбочках. Эксперименты проводились на сетчатках лягушек (*Pelophylax ridibundus*) и карасей (*Carassius gibelio*). Ответы одиночных фоторецепторов регистрировали методом всасывающей микропипетки, регистрацию трансретинального потенциала изолированной

сетчатки производили методом *ex vivo* электроретинографии с выделением ответов колбочек.

В одиночных палочках лягушки умеренный фон вызывал снижение чувствительности, которая оставалась пониженной ещё 1-2 мин. после выключения фона. Восстановление чувствительности происходило медленнее ( $\tau = 15.7$  s), чем возвращение тока к темновому уровню ( $\tau = 9$  s). Это доказывает существование медленной фазы регуляции чувствительности при световой адаптации. Анализ кинетики ответов палочек до включения засветки и в течение нескольких минут после её выключения показал, что восстановление чувствительности определялось замедлением процессов выключения в каскаде.

Мы впервые показали, что для колбочек лягушки и карася также характерен феномен «адаптационной памяти», т.е. снижение чувствительности после выключения фона и последующее её медленное восстановление. Скорость восстановления чувствительности колбочек была намного ниже, чем у одиночных палочек лягушки (в 5-6 раз); отличались также характер и кинетика восстановления чувствительности у палочек и колбочек. Мы полагаем, что в основе «адаптационной памяти» палочек лежат процессы длительной модификации компонентов каскада фототрансдукции, тогда как причиной снижения и медленного восстановления чувствительности колбочек является обесцвечивание и последующая регенерация пигмента.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00591.*

### **ИЗМЕНЕНИЯ ВРЕМЕНИ ДО ПИКА И АМПЛИТУДЫ ЭЛЕКТРОРЕТИНОГРАММЫ У ТАРАКАНОВ С ДАУН-РЕГУЛЯЦИЕЙ ЗРИТЕЛЬНЫХ ПИГМЕНТОВ, РИАНОДИНОВОГО И ИНОЗИТОЛ-ТРИФОСФАТНОГО РЕЦЕПТОРОВ**

Новикова Е. С.\*, Жуковская М. И., Фролов Р. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: os\_sacrum@list.ru

Сложные глаза насекомых состоят из омматидиев, каждый из которых содержит несколько фоторецепторных клеток. Глаза ночного насекомого, американского таракана, адаптированы к условиям слабого освещения (Heimonen et al., 2012), в составе омматидиев 5 зелено- и 3 ультрафиолет-чувствительных фоторецепторов.

Для исследования механизмов роли отдельных белков в фоторецепторах в формировании рецепторного потенциала, мы регистрировали электроретинограмму от обоих сложных глаз тараканов. Экспрессию белков подавляли с помощью РНК-интерференции зрительных пигментов (GO1 и UVO) и двух рецепторов на мембране эндоплазматического ретикулума, рианодинового RyR и инозитол-трифосфатного IP3. Двучепочечную РНК инъецировали в клипеус таракана, контрольным животным инъецировали раствор Рингера. Регистрацию проводили через 2 недели после инъекции, когда эффект даун-регуляции максимальный. Насекомое в состоянии темновой адаптации стимулировали короткими (1, 5, 10, 50, 100 и 500 мс) вспышками монохроматического зеленого и УФ света с возрастающей интенсивностью.

При подавлении зеленочувствительного пигмента наблюдали уменьшение амплитуды ответов на зеленый свет до 10 раз, что соответствует данным, полученным количественным ПЦР анализом (French et al., 2015); при этом, на УФ свет высокой интенсивности амплитуда и скорость ответов, определяемая временем до пика, увеличивалась. При подавлении УФ-чувствительного пигмента наблюдали уменьшение амплитуды ответов как на УФ (в 3 раза), так и на зеленый свет (в 4 раза). Скорость ответа на свет, чувствительность к которому подавлялась, уменьшалась. Подавление IP3-рецептора привело к увеличению амплитуды ответов на зеленый свет в 10 раз и на УФ в 3 раза, порог чувствительности уменьшался, скорость ответов возрастала. Подавление RyR не привело к значительным отличиям от контроля по амплитуде, скорости или форме ответов.

Таким образом, количественное уменьшение зрительного пигмента приводит к уменьшению чувствительности глаз, что выражается в уменьшении амплитуды и скорости ответов на свет. Рецептор IP3, по-видимому, участвует в механизме адаптации к свету, и его подавление приводит к уменьшению порога чувствительности и повышению амплитуды и скорости ответов. RyR не связан непосредственно с генерацией рецепторного потенциала.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00806.*

### **ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ДИНАМИКИ ОТОЛИТОВЫХ МЕМБРАН ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ**

Смаглий Л. В.<sup>1,2\*</sup>, Демкин В. П.<sup>1</sup>, Светлик М. В.<sup>1</sup>, Мельничук С. В.<sup>1</sup>, Руденко Т. В.<sup>1,2</sup>, Зайцев В. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Томский государственный университет, г. Томск*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск*

\*e-mail: lud.smagly@yandex.ru

**Введение.** Дисфункция вестибулярной системы вызывает постуральную нестабильность, нарушение зрения, нарушение равновесия. Двухстороннее нарушение функции вестибулярного аппарата требует имплантации протеза, стимулирующего волокна вестибулярного нерва. В настоящее время разработаны импланты, замещающие функцию полукружных каналов. Однако движение головы активирует как полукружные каналы, так и отолитовые органы,

интеграция сигналов с которых вызывает соответствующие ощущения, движения глаз и постуральные реакции. Моделирование процесса интеграции сигналов от трех полукружных каналов и двух отолитовых органов позволит разработать имплант, позволяющий наиболее эффективно моделировать работу собственного вестибулярного аппарата. **Методы исследования.** Расчет степени активации волосковых клеток отолитовых мембран проводится с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics® 4.2. Регистрацию электрического потенциала мембраны волосковых клеток утрикулы и саккулы проводили методом пэтч-кламп в режиме whole cell с помощью программно-аппаратного комплекса, включающего инвертированный микроскоп SliceScope Pro 2000 (Scientifica, Великобритания), усилитель EPC10 (НЕКА, Германия), программное обеспечение Patchmaster и Fitmaster (НЕКА, Германия). **Результаты.** Показано, что угловые ускорения активируют афферентные вестибулярные нервы полукружных каналов и отолитовых структур. При вращении головы вокруг оси Z, наряду с активацией волосковых клеток горизонтального полукружного канала, активируются и клетки утрикулы, обеспечивая возбуждение соответствующих афферентных волокон и взаимодействие сигналов полукружных каналов и отолитовых органов. При вращении вокруг осей X и Y активируются в основном волосковые клетки саккулы. Волосковые клетки утрикулы активируются в основном в латерально-дорсальной области как для экстрастриольных, так и стриольных зон. **Заключение.** На основании расчета смещений гелиевого и сетчатого слоев отолитовых мембран рассчитаны относительное число активированных клеток и их смещение, обуславливающее ионные токи трансдукции и изменение мембранного потенциала клеток. Результаты расчетов хорошо согласуются с многочисленными экспериментами по взаимодействию сигналов полукружных каналов и отолитовых органов и расширяют наши знания о вестибулярной системе.

*Финансовая поддержка: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00259.*

### ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НА ПРИМЕРЕ НАСЕЛЕНИЯ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Степанова Н. В.\*, Бедарева А. В., Чуянова А. А., Шабалдин А. В.

*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

\*e-mail: n79617111454stepanova@yandex.ru

Современная действительность ставит перед нами глобальные проблемы сохранения физического и психологического здоровья людей. Существует достаточно много актуальных исследований, доказывающих значимость хемосигналов в жизни человека, а потеря обоняния человека, связана с серьезными заболеваниями, такими как хронические риниты, болезнь Паркинсона, Альцгеймера, эпилепсия и другие. Однако часто встает вопрос о современных, доступных и точных методах определения чувствительности к запахам. В связи с этим, целью данного исследования стала изучение обонятельной системы людей разного возраста при апробации новой тест системы, разработанной на базе европейского аналога методики Sniffin' Sticks.

При помощи разработанного метода «Определение порога ольфакторной чувствительности» было проведено обследование 39 условно-здоровых людей в возрастном интервале от 16 до 75 лет. В процессе исследования проводилось анкетирование, в которое были включены вопросы об образе жизни и анамнезе обследуемых. Данная методика основана на разведении n-бутанола. Изначально он был разведён до 4 %-го раствора (это при обследовании была самая высокая концентрация). В специальные «фломастеры» были внесены 16 разведений бутанола или дистиллированная вода. Участнику тестирования предъявляли 3 «фломастера» в случайном порядке. Два из них содержали воду, третий – искомое вещество. Испытуемый должен был определить с закрытыми глазами, какая из пробирок содержит бутанол определенной концентрации. Так повторялось до тех пор, пока не был определен порог чувствительности.

В ходе исследований с применением данного метода было установлено, что средние пороги чувствительности, определяемые у здорового населения на основании результатов созданного российского аналога тест системы «Определение порога ольфакторной чувствительности», соответствуют нормам европейских аналогов. Соответственно, может использоваться при определении обонятельных возможностей здорового населения. По результатам проведенных тестирований, установлено, что на чувствительность людей к запахам оказывает влияние пол, возраст, а также нарушения овариально-менструального цикла у женщин. При этом у женщин в среднем порог обонятельной чувствительности выше, что подтверждают и литературные данные. Эта чувствительность меняется в течение менструального цикла и достигает пика в момент овуляции. Вместе с этим происходит повышение уровня эстрадиола в крови. Вероятно, изменение чувствительности связано с изменением секреции половых гормонов. По данным нашего исследования было установлено, что те из женщин, которые имели нарушение цикла, показывали более низкую чувствительность, чем те, у кого таких нарушений обнаружено не было. Также выявлено, что у женщин в период менопаузы, обонятельная чувствительность сильно снизилась. Это согласуется с литературными данными, так как известно, что обоняние снижается с возрастом. Примерно 80 % людей в возрасте от 80 лет страдают нарушением обоняния и 50 % из них anosмией.

Была апробирована методика, на основании результатов которой можно сделать вывод, что обонятельная чувствительность меняется с возрастом, при этом более чувствительны к запахам здоровые женщины без нарушений гормонального фона и регулярности менструального цикла.

*Финансовая поддержка: грант КемГУ, соглашение № 2-ВН/2023 от 13.02.2023 г.*

**СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ СЛУХОВЫХ ФИЛЬТРОВ С ПОМОЩЬЮ  
СЛОЖНЫХ ЗВУКОВЫХ СИГНАЛОВ**

Томозова М. С. \*, Нечаев Д. И., Милехина О. Н.

*Институт проблем экологии и эволюции им А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: m.tomozova86@mail.ru

Профили возбуждения, полученные из форм слуховых фильтров, могут объяснить широкий спектр феноменов. Форма слухового фильтра может быть оценена с помощью функции скругленной экспоненты (гоех). На данный момент существуют различные вариации гоех с ограниченным числом свободных параметров, которые позволяют получить профили возбуждения с помощью разных психоакустических методов. В данном исследовании в качестве основных были использованы сигналы с гребенчатым спектром, которые имеют пики и спады в частотной области и сигналы без гребней (плоские), но имеющие гармоническую огибающую той же формы. Дополнительный сигнал добавлялся для усложнения спектров стимулов, что создает более сложные профили возбуждения и позволяет изучать более подробно работу спектрального и временного механизмов. Цель исследования состоит в том, чтобы найти наиболее подходящую модель гоех для объяснения данных порогов разрешения плотности гребней, полученных с помощью усложнения спектров стимулов. В экспериментах принимали участие 7 испытуемых с нормальным слухом. В каждом испытании слушатель выбирал один из трех стимулов одинаковой длины, разделенных небольшим интервалом времени. Два стимула были одинаковыми, а третий имел чередование фаз гребней, задача состояла в том, чтобы его отличить. В первой экспериментальной парадигме использовались плоские референтные и тестовый гребенчатый стимулы, а вторая заключалась в использовании гребенчатых референтных и тестовых стимулов. Пороги разрешения определялись увеличением плотности гребней в спектре стимулов. Спектры стимулов были центрированы на частоте 2 кГц, имели ширину 2 окт и уровень 70 дБ УЗД. Пороги разрешения сильно зависели от типа референтного сигнала и плотности дополнительного сигнала. Добавление дополнительного сигнала вызывало падение порогов разрешения при использовании плоского референтного сигнала с 42 цикл/окт до 11,1-19,6 цикл/окт в зависимости от плотности дополнительного сигнала. При гребенчатом референтном сигнале разрешение варьировалось от 8,15 до 10,8 цикл/окт, при этом порог разрешения без дополнительного сигнала составлял 8,6 цикл/окт. Обе зависимости были статистически значимы. Были рассчитаны несколько вариантов гоех и подобран вариант, наиболее соответствующий полученным данным.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00148.*

**ПЕРЕРАБОТКА СЕНСОРНЫХ СТИМУЛОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ  
ЗНАЧИМОСТЬЮ У ЧЕЛОВЕКА С УЧАСТИЕМ КРАЙНЕ МЕДЛЕННЫХ ФОРМ  
БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА С ЧАСТОТАМИ МЕНЕЕ 0,5 ГЦ**

Филиппов И. В. \*, Сметанин И. Э., Пугачев Р. О., Малахов М. В., Пугачев К. С.

*Ярославский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ярославль*

\*e-mail: filippov@ysmu.ru

Несмотря на прогресс современной сенсорной нейрофизиологии, до настоящего времени оставалась неизвестной роль сверхмедленных колебаний потенциалов (СМКП), а также медленных квазипериодических изменений ритмов электроэнцефалограммы (мкпир ЭЭГ), с периодом от секунд до минут, в процессах переработки в ЦНС сенсорных стимулов с различной эмоциональной значимостью.

Цель работы – анализ роли СМКП и мкпир ЭЭГ в процессах переработки головным мозгом человека зрительных и слуховых стимулов с различной эмоциональной валентностью.

В исследование были включены 22 человека (11 мужчин и 11 женщин в возрасте от 20 до 45 лет, n=66 исследований). Регистрировались СМКП, а также мкпир ЭЭГ над областями зрительной и слуховой коры. Синхронная запись и последующая оценка СМКП и ЭЭГ осуществлены в четырех условиях наблюдений: (1) в ходе предъявления положительных, (2) нейтральных, (3) аверсивных (а) зрительных и (б) слуховых сенсорных стимулов, а также (4) в темноте и в тишине. В качестве стимулов с различной эмоциональной валентностью были использованы изображения из Международной системы аффективных изображений (IAPS) и звуки Международной системы аффективных цифровых звуков (IADS).

Установлено, что при предъявлении различных по своей эмоциональной значимости зрительных и слуховых сенсорных стимулов, а также при отсутствии сенсорной стимуляции над областями проекций зрительной и слуховой коры, соответственно, возникают характерные спектральные паттерны секундных волн СМКП, зависящие от эмоциональной характеристики стимула и отличающиеся друг от друга статистически значимым образом. Обнаружено, что спектральные свойства мкпир ЭЭГ в диапазоне секунд и десятков секунд над областями проекций зрительной и слуховой коры не претерпевают статистически значимых перестроек при действии соответствующих стимулов с различной эмоциональной значимостью. Выявлено, что СМКП над областями проекций зрительной и слуховой коры у человека представляют собой самостоятельный электрофизиологический феномен, они не дублируют и не являются производными медленных мкпир ЭЭГ: хотя спектральные свойства СМКП взаимосвязаны со спектраль-

ными характеристиками медленных квазипериодических флюктуаций средней частоты и мощности ритмов ЭЭГ, однако эта взаимозависимость являлась вариабельной и средней по степени своей выраженности.

Таким образом, полученные результаты указывают на участие перестроек преимущественно секундных СМКП в нейропроцессинге сенсорных стимулов с разной эмоциональной валентностью.

### **УЧЕБНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЪЕКТА**

Чекменева А. А.<sup>1\*</sup>, Шамрицкая Д. С.<sup>1,2</sup>, Дмитриенко М. А.<sup>1</sup>, Килимник В. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Общество с ограниченной ответственностью «АМА-МИР», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: chekmeneva.anna.1999@mail.ru

Учебно-исследовательский комплекс предназначен для визуализации и регистрации физиологических параметров при биологических экспериментах. Данный комплекс предназначен для использования в учебной и научно-исследовательской работе в школах, средних и высших учебных заведениях, научно-исследовательских институтах медицинского, ветеринарного профиля, но не предназначен для применения в клинических условиях для целей диагностики человеческого организма.

Целью проекта являлось создание комплекса, позволяющего оценивать различные физиологические параметры с человека или экспериментального животного, визуализировать и регистрировать полученные сигналы и поводить дальнейшую обработку данных. Задачами работы являлись создание модуля ввода данных, а также разработка ряда датчиков, таких как: датчик электрокардиограммы, датчик электромиограммы, датчик давления и другие.

Модулем ввода обеспечивается частота дискретизации аналоговых сигналов от датчиков 120кГц на канал и выдает питающее напряжение на датчики величиной  $\pm 5\text{В}$  при суммарном токе  $\pm 30\text{мА}$ . Позволяет подключать до 8 каналов и обеспечивает частоту дискретизации 12,5кГц при 12 бит разрешении по амплитуде. Питание комплекса осуществляется через USB канал, а также предусмотрена гальваническая развязка по информационным и питающим цепям не менее 4000В.

В комплект входит двухканальный датчик электрокардиограммы с электродами, позволяющий снимать 1 и 3 отведение по Эйнтховен. Electroды типа прищепка для проведения исследований на человеке, а игольчатые электроды для лабораторных животных. Коэффициент усиления датчика электрокардиограммы 2000 с полосой усиливаемых частот 0,5-200 Гц.

Датчик электромиограммы позволяет оценить мышечную активность и представляет собой одноканальный усилитель с коэффициентом усиления 2000 с полосой усиливаемых частот 10-1000 Гц.

Датчик давления позволяет измерять давление от 0 до 300 миллиметра ртутного столба (мм рт.ст.) с чувствительностью 10мВ/1 мм рт.ст.

Большой интерес представляют и другие датчики для снятия физиологических показателей, например, сфигмографические, дыхания, усилия сжатия кисти и др.

Визуализация и регистрация полученных данных осуществляется в бесплатной программной среде LGraph2 компании L-CARD.

Основным результатом проведенной по проекту работы является создание комплекта учебно-исследовательского комплекса «БИО», обеспечивающий решение учебных и исследовательских задач по получению, записи и обработке биологических сигналов в реальном масштабе времени.

### **ВКЛАД DAG-РЕГУЛИРУЕМОГО ВХОДА $\text{Ca}^{2+}$ ВО ВКУСОВУЮ ТРАНСДУКЦИЮ**

Черкашин А. П.\*, Рогачевская О. А., Копылова Е. Е., Хохлов А. А., Колесников С. С.

*Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пушкино*

\*e-mail: a.p.cher@yandex.ru

В соответствии с современными представлениями о трансдукции вкусового стимула, хемозлектрическое сопряжение во вкусовых клетках типа II обеспечивается сигнальным каскадом  $\text{TASR/PLC}\beta 2/\text{IP}_3/\text{R}_3/\text{TRPM5}$ . В этом трансдукционном каскаде генерация вторичного медиатора  $\text{IP}_3$  является обязательным внутриклеточным событием, в то время как DAG представляет собой побочный продукт расщепления  $\text{PIP}_2$  фосфолипазой  $\text{PLC}\beta 2$ . Ряд фактов свидетельствует о том, что DAG-сигнализация может играть значительную, пока еще не оцененную роль в трансдукции вкусового стимула. В частности, при помощи метода patch-clamp, мы обнаружили, что аналоги DAG такие как DOG и OAG в концентрации 200 мкМ вызывают небольшие, порядка 30 пА  $\text{Ca}^{2+}$  токи. Важно отметить, что DAG-управляемые каналы функционируют в клетках типа II, но не в клетках типа I и типа III. DAG-зависимый ток, по-видимому, составляет фракцию генераторного тока, вызываемого вкусовыми веществами в клетках типа II. Используя метод мониторинга внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  мы показали, что горькие стимулы и аналоги DAG в тех же концентрациях инициировали  $\text{Ca}^{2+}$  ответы в клетках II типа. Эти  $\text{Ca}^{2+}$  ответы значительно снижались при низкой концентрации на-

ружного  $Ca^{2+}$ , что указывает на их зависимость от входа  $Ca^{2+}$ . Методами молекулярной биологии среди DAG-управляемых каналов во вкусовой ткани нами были обнаружены транскрипты только TRPC3. Последнее указывает на то, что именно этот катионный канал может обеспечивать DAG-регулируемый вход  $Ca^{2+}$ . Стимул-зависимый выброс афферентного нейротрансмиттера АТФ из желобоватых вкусовых сосочков исследовали в режиме реального времени с помощью люциферин-люциферазного метода с использованием Уссинг-подобной физиологической камеры. Показано, что секреция АТФ, инициируемая горькими стимулами и аналогами DAG, сильно зависит от концентрации  $Ca^{2+}$  во вкусовой поре. В целом, полученные результаты позволяют предположить, что в  $Ca^{2+}$  сигнализации, ассоциирующейся со вкусовой трансдукцией,  $IP_3$ -зависимый выброс депонированного  $Ca^{2+}$  обеспечивает быструю активацию  $Ca^{2+}$ -управляемых каналов TRPM5, тем самым формируя начальную фазу рецепторного потенциала. В свою очередь, DAG-регулируемый вход  $Ca^{2+}$  через апикально расположенные каналы TRPC3 пролонгирует первичный сигнал  $Ca^{2+}$  и поддерживает активность TRPM5, обеспечивая необходимую длительность рецепторного потенциала.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-14-00031.*

### **РОЛЬ HLA-DRB1 В ВОСПРИЯТИИ ДЕВУШКАМИ ЗАПАХОВ ЕГИПЕТСКИХ ЮНОШЕЙ**

Чуянова А. А. \*, Бедарева А. В., Торгунакова А. В., Варич Л. А., Шабалдин А. В.

*Кемеровский государственный университет, г. Кемерово*

\*e-mail: mog-anna@yandex.ru

Показана роль генов главного комплекса гистосовместимости у человека (HLA) в формировании индивидуального запахового профиля. Предполагается, что HLA-DRB1 выступает в качестве иммуногенетических маркеров при выборе партнера. Данное исследование проводили с целью выявления особенностей HLA-ассоциированных ольфакторных предпочтений девушек из России запаховых образцов юношей из Египта.

Исследование проводили в Кемеровском государственном университете с соблюдением норм моральной и медицинской этики. В исследовании участвовали 16 студентов из Египта и 26 студенток из России в возрасте 18-24 года. Испытуемых просили в течение трех дней перед исследованием отказаться от продуктов питания, обладающих резким запахом, и парфюмированных средств гигиены. Исследование включало сбор образцов пота у юношей из подмышечных впадин и ольфакторное тестирование собранных образцов девушками. У всех испытуемых определяли аллельное состояние по HLA-DRB1 гену. Девушки оценивали образцы запахов египетских юношей, выставляя им субъективные оценки интенсивности и привлекательности. Каждая такая оценка представляла отдельный случай ольфакторного выбора. На выбор девушек влияло субъективное восприятие интенсивности запаха, исходящего от фильтровального диска: чем интенсивнее мужской запах, тем менее он привлекателен для противоположного пола. Также были получены данные о том, что гетерозиготные по HLA-DRB1 гену юноши получали более высокую оценку ольфакторной привлекательности по сравнению с гомозиготными ( $T = -2,15$ ;  $p = 0,03$ ). При этом привлекательность запаха не зависела от гомозиготности или гетерозиготности девушек ( $T = -0,48$ ;  $p = 0,6$ ). Далее провели более детальный анализ запаховых предпочтений по отдельным аллелям HLA-DRB1. Для этого произвели расчеты равновероятного выбора девушками запахов юношей и сравнили с наблюдаемыми предпочтениями в зависимости от аллелей в генотипах донора и реципиента запахов. Оказалось, что девушки с аллелем DRB1\*11 достоверно чаще оценивали запах юношей с DRB1\*15 аллелем как неприятный ( $p = 0,015$ ). В ранее проведенных исследованиях на русской выборке DRB1\*15 аллель также оценивался девушками, как неприятный, что можно объяснить его ассоциацией с предрасположенностью к некоторым иммунопатологиям, в частности с привычным невынашиванием беременности. Проведенное исследование показало значимую роль генов главного комплекса гистосовместимости в репродуктивном поведении у человека.

*Финансовая поддержка: грант КемГУ, соглашение № 2-ВН/2023 от 13.02.2023 г.*

### **ВЛИЯНИЕ АДЕКВАТНОГО СЛУХОПРОТЕЗИРОВАНИЯ НА КОНТРОЛЬ РЕЧИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТЛИНГВАЛЬНОЙ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ II И III СТЕПЕНИ**

Штин К. С. \*, Луничкин А. М., Андреева И. Г.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: misery01@ya.ru

При глухоте слуховой контроль речи нарушается, что проявляется в повышении частоты основного тона голоса (F0), неточном произнесении гласных звуков, изменении интонации речи (Stathopoulos, 1986). Коррекция слуха при помощи слуховых аппаратов поддерживает компенсаторные механизмы слухоречевого взаимодействия, обеспечивающие эффективную коммуникацию (Tasell, 1993), однако изменения параметров голоса пациентов с хронической постлингвальной сенсоневральной тугоухости (СНТ) практически не исследованы. Целью данной работы явилась оценка влияния адекватного слухопротезирования у пациентов среднего возраста с СНТ II-III степени на слуховой контроль речи. Выполнена проверка гипотезы о том, что F0, первая (F1) и вторая (F2) форманты ударных гласных речи пациентов будут отличаться при использовании слуховых аппаратов и без электроакустической коррекции слуха.

В исследовании приняли участие 10 женщин в возрасте 32-55 лет с СНТ II-III степени (из них пять женщин с СНТ II степени). Выполняли записи отдельных слов, произнесенных каждым пациентом, в двух случаях: без использования слухового аппарата и с аппаратом. Анализировали кардинальные гласные русской речи [a], [i], [u] в разных ударных позициях. После записи проводили речевое тестирование пациентов для оценки адекватности слухопротезирования, используя «Тестовые таблицы разносложных слов для тестирования взрослых». Спектральные характеристики 72 записей слов для каждого пациента определяли в программе Praat. Статистический анализ выполняли с помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона.

У всех пяти пациентов с СНТ III степени при адекватном слухопротезировании F0 снижалось 6,4 % ( $p < 0.05$ ), при СНТ II степени отмечалась тенденция к снижению показателя ( $p = 0.08$ ). При СНТ III степени F1 гласных [a], [i] снижалась на 13,5 и 11 % ( $p < 0.05$ ), при СНТ II степени отмечалась тенденция к снижению значения F1 гласного [a] ( $p = 0.08$ ). Значения F2 всех гласных при использовании слухового аппарата не менялись по сравнению с его отсутствием.

Полученные данные позволяют высказать предположение, что адекватное слухопротезирование при СНТ II-III степени указывает на достаточную компенсаторную работу системы обратной связи. Вместе с тем снижение значения F1 гласных [a], [i] говорит о централизации гласных звуков – звуки становятся менее открытыми.

*Работа поддержана средствами государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### НАРУШЕНИЕ НЕЙРОПРОВЕДЕНИЯ И БИНОКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ У ДЕТЕЙ С АНИЗОМЕТРОПИЧЕСКОЙ АМБЛИОПИЕЙ

Щуко А. А.\*, Розанова О. И., Жукова С. И.

*Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова», г. Иркутск*

\*e-mail: shukoal1@mail.ru

**Актуальность:** зрительное восприятие является сложным процессом, включающим в себя рецепцию, проведение нервного импульса, формирование зрительного образа на уровне коры головного мозга, в также особенности межполушарного взаимодействия. В настоящее время отсутствуют систематизированные данные о специфике психофизиологических изменений у пациентов с анизометропической формой амблиопии.

**Цель:** оценить степень и уровень нарушения процессов формирования зрительного образа у пациентов с анизометропической амблиопией в целом, а также в зависимости от наличия или отсутствия стереовосприятия.

**Материалы и методы:** проведено исследование 25 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет (в среднем  $8,8 \pm 2,0$ ), мальчиков 13 (52 %), девочек 12 (48 %), составивших основную клиническую группу со снижением остроты зрения от 0,05 до 0,4 вследствие анизометропической амблиопии. В группу контроля включены 15 детей с отсутствием зрительных патологий, органических нарушений головного мозга в возрасте от 7 до 12 ( $9 \pm 3,0$ ) лет. Качество стереозрения оценивалось с помощью тестов Ланга 1,2 и Fly теста. Кроме того, испытуемым обеих групп проводился анализ биоэлектрической активности клеточных элементов сетчатки (ЭРГ), состояния зрительного нерва и электрической активности макулярной области сетчатки (ЗВП).

**Результаты:** установлено увеличение латентности показателя ЗВП P100 ( $p = 0,001$ ), ЭРГ N95 ( $p = 0,03$ ) по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о нарушениях процесса рецепции и проведения нервных импульсов до соответствующих затылочных областей головного мозга. Кроме того, у пациентов с анизометропической амблиопией соотношение амплитуды P100 на мелкий паттерн правого и левого глаза, составило в среднем 0,67, что свидетельствовало о наличии межочулярной асимметрии. В 30 % случаев установлена межполушарная асимметрия, в этих случаях амплитуда P100 на крупный или мелкий паттерн здорового глаза превышала данные парного амблиопичного глаза более чем на 50 %. Оценка амплитуды P100 в группах, сформированных в зависимости от наличия или отсутствия стереозрения, продемонстрировала значительное снижение показателей как больного, так и условно здорового глаза у детей с отсутствием стереозрения.

**Вывод:** амблиопия характеризуется не только снижением остроты зрения на больном глазу, но и изменением нейروпроеднения с обеих сторон, формированием межполушарной асимметрии, сопровождающейся нарушениями бинокулярного взаимодействия.

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКТОВ ФОТООКИСЛЕНИЯ А2Е И ФЛУОРОФОРОВ ЛИПОФУСЦИНОВЫХ ГРАНУЛ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КЛЕТОК РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА

Яковлева М. А.<sup>1\*</sup>, Фельдман Т. Б.<sup>1,2</sup>, Васин А. А.<sup>3</sup>, Гулин А. А.<sup>3</sup>, Айбуш А. В.<sup>3</sup>, Надточенко В. А.<sup>3</sup>,

Островский М. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН, г. Москва*

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

<sup>3</sup> *Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семёнова РАН, г. Москва*

\*e-mail: lina.invers@gmail.com

В настоящее время активно развивается неинвазивный метод диагностики глазных заболеваний – аутофлуоресценция глазного дна (АФ). За детектируемую этим методом флуоресценцию отвечают в основном флуорофоры



(бисретиноиды) липофусциновых гранул (ЛГ) в клетках ретинального пигментного эпителия (РПЭ) глаза человека. Наиболее изученным из них является бис-ретинолиденэтанолламин (А2Е). Бисретиноиды (Бис-рет) способны окисляться, в том числе и под действием света. В результате образуются высокореактивные альдегиды и кетоны (окси-Бис-рет), которые могут оказывать на клетку РПЭ цитотоксический эффект (Yakovleva et al., 2022; Feldman et al., 2022a; Feldman et al., 2022b). Показано, что с возрастом или при патологии в ЛГ повышается содержание окси-Бис-рет (Feldman et al., 2015). Для понимания механизмов токсического действия окси-Бис-рет на клетку РПЭ важно определить спектральные и структурные характеристики окси-Бис-рет. В данной работе проведено сравнительное исследование продуктов фотоокисления синтетического А2Е и флуорофоров ЛГ из клеток РПЭ кадаверных глаз человека при помощи методов ВЭЖХ-анализа, флуоресцентной спектроскопии, времяпролетной масс-спектрометрии вторичных ионов (ToF-SIMS), ИК-спектроскопии и раман-спектроскопии. Данные рамановской спектроскопии и ИК-спектроскопии для ЛГ и А2Е выявляют похожие тенденции синтетического А2Е и флуорофоров ЛГ в отношении увеличения сигнала полос  $1750\text{ см}^{-1}$ ,  $1450\text{ см}^{-1}$  и  $1350\text{ см}^{-1}$  при их фотоокислении. Иными словами, в ЛГ детектируются продукты фотоокисления, аналогичные продуктам фотоокисления А2Е. При дополнительном облучении в ЛГ наблюдается повышение содержания этих продуктов. При анализе этих образцов методом ToF-SIMS, пики с  $m/z$  29 (ион  $\text{CHO}^+$ ),  $m/z$  = 43 (ион  $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}^+$ ),  $m/z$  = 60 (ион  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2^+$ ) и  $m/z$  = 69 (ион  $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}^+$ ), соответствующие фрагментам карбонильных соединений, продемонстрировали существенный рост в результате фотоокисления. Кроме того, на масс-спектрах хлороформного экстракта из ЛГ были выявлены массы продуктов, которые наиболее значительно изменились при фотоокислении ЛГ. Предпринята попытка охарактеризовать эти соединения структурно и определить, к какому классу соединений они относятся. Полученные данные важны для понимания механизмов возникновения и развития дегенеративных процессов в сетчатке и РПЭ, а также для расширения диагностических возможностей АФ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-24-00549.*

## **Симпозиум Физиологические и медико-биологические проблемы адаптации человека в экстремальных природно-климатических регионах**

### **СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИОННЫХ ПЕРЕСТРОЕК ПРИ ПРОЖИВАНИИ В РАЗЛИЧНЫХ ПРИРОДНО-КЛИМАТИЧЕСКИХ ЗОНАХ СЕВЕРА**

Аверьянова И. В.<sup>1\*</sup>, Максимов А. Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Магадан

<sup>2</sup>Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

\*e-mail: Inessa1382@mail.ru

Известно, что природно-климатические условия регионов Северо-Востока России и Арктики имеют существенные различия, что, несомненно, должно оказывать влияние на функциональное состояние организма. Разработке региональных функциональных характеристик состояния адаптации и здоровья молодых лиц призывного возраста из числа европеоидов уроженцев Крайнего Севера должно уделяться особое внимание, как модельной выборки, позволяющей оценить морфофункциональные перестройки на различных группах молодых уроженцев. В настоящее время на территории Магаданской области сформировались популяции молодых уроженцев европеоидов 1, 2 и частично 3-го поколений, родители которых (мигранты, 0-е поколение) прибыли на Северо-восток России в 1940-1960-х годах, где у них родились дети (1-е поколение), которые, в свою очередь, дали начало следующим поколениям. Проведено исследование юношей 1-3 поколений различных природно-климатических зон проживания, оценены показатели сердечно-сосудистой системы, вариабельности сердечного ритма и газообмена.

Показано, что направление адаптационных сдвигов системных физиологических реакций имеет ряд различий в зависимости от климатической зоны проживания. Так, для юношей континентальной зоны закрепление положительных адаптивных перестроек происходит более интенсивно в течение первого поколения и в последующих поколениях значимых изменений не происходит, однако у жителей приморской зоны процесс адекватных адаптационных изменений происходит менее интенсивно и не оканчивается первым поколением, что указывает на различные структурные модели формирования состояния адаптированности как в зависимости от факторов среды, так и от функциональных резервов обследуемых лиц.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что направление адаптационных сдвигов системных физиологических реакций имеет ряд различий в зависимости от климатической зоны проживания.

Полученные результаты раскрывают и дополняют современное понимание физиологических механизмов адаптационных морфофункциональных перестроек населения в условиях Крайнего Севера и Арктики.

*Финансовая поддержка: за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-20001.*

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АДАПТАЦИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ  
ЧЕЛОВЕКА В АРКТИКЕ**

Бойко Е. Р.\*

*Институт физиологии ФИЦ Коми Научный центр Уральского отделения Российской академии наук,  
г. Сыктывкар*

\*e-mail: boiko60@inbox.ru

У человека в Арктике развивается комплекс адаптационных реакций в ответ на воздействие неизбежных экстремальных природно-климатических факторов (Панин, 1979, Авцын и соавт., 1985, Ткачев и соавт, 1992; Максимов, 1993; Бойко, 1994, 2005), Среди таких раздражителей: низкие температуры, контрастная фотопериодика, гелиогеофизические факторы, особенности рациона и воды, психосоциальный дискомфорт. Адаптивные изменения затрагивают дыхательную, сердечно-сосудистую, 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. 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 несколько 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. У северян установлена активизация свободнорадикальных процессов, интенсификация метаболизации жирных кислот и изменение жирнокислотного профиля, меняется метаболизм сывороточных липопротеидов в первую очередь за счет дисбаланса апопротеина Е, и другие трансформации метаболизма. Все это серьезно сказывается на физической работоспособности человека. В наших недавних исследованиях выявлены новые механизмы, лимитирующие физическую работоспособность у человека в Арктике, и особенно аэробную работоспособность. Среди этих механизмов важное место занимают особенности процессов окисления жирных кислот у человека в этих условиях (Lyudinina, et al 2018, 2020), а также особенностями регуляции ряда метаболических путей оксидом азота и его метаболитами (Parshukova, et al 2020, 2022), показана роль ряда микронутриентов в обеспечении эффективного метаболизма у северян. Полученные нами новые сведения дают физиологическое обоснование разработки технологий коррекции выявленных нарушений.

**РОЛЬ КАФЕДРЫ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ВГМУ ИМ. Н. Н. БУРДЕНКО  
В РАЗРАБОТКЕ МЕХАНИЗМОВ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЕ  
ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В СТУДЕНЧЕСКОЙ СРЕДЕ**

Дорохов Е. В.\*, Семилетова В. А., Сергиенко А. В.

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж*

\*e-mail: Dorofov@mail.ru

Современное высшее образование отличается сильной интенсификацией учебного процесса, что неизбежно сказывается на здоровье всех его участников. Кафедра нормальной физиологии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко поставила себе цель максимально нивелировать отрицательное воздействие информационного (учебного) стресса. В 2014 году на кафедре открыта лаборатория здоровья, где сотрудники, аспиранты и студенты кафедры проводят исследования электрофизиологических параметров организма человека, изменений состояния буккального эпителия (цитогенетической стабильности). Проводится поиск нейрофизиологических коррелятов акцентуаций характера, изучение работы сенсорных систем (зрительной, слуховой, вестибулярной, двигательной) в условиях информационного стресса. Исследуются психо- и нейрофизиологические механизмы воздействия Sand-art терапии, аромо-, музыкотерапии на организм взрослого здорового человека. Планируются новые кандидатские (Герасимова, Чернышова, Крючкова) диссертации. С 2006 года на кафедре работает спелеокамера. Показано, что курс спелеотерапии приводит к увеличению резервов нейроиммуноэндокринной системы, изменяет активность стресс-реализующих систем; воздействие спелеоклимата восстанавливает вегетативный гомеостаз организма. По данной проблеме защищаются диссертации (Жоголева, 2010; Горбатенко, 2013), завершаются работы над кандидатской (Япрынцева) и докторской (Дорохов) диссертациями. 2019 года проводится оценка жевательной функции и показателей гуморального иммунитета ротовой полости у детей с разными типами окклюзии. В 2023 году по данной проблеме защищена кандидатская диссертация Косолаповой И. В. Сотрудники активно участвуют во всероссийских и международных научных конференциях, публикуют статьи в журналах ВАК. Разрабатывают и регистрируют программы для ЭВМ, базы данных (Дорохов, Косолапова, 2019, 2020; Асташенко, 2022), в том числе при участии сотрудников Сеченовского университета (2018, 2021). Для решения проблемы выявления лиц с подозрением на нарушение работы жевательной мускулатуры было разработано и запатентовано мобильное приложение для контроля и нормализации функционального

состояния жевательной мускулатуры (Косолапова, Дорохов, 2022). Таким образом, кафедра нормальной физиологии ВГМУ им. Н. Н. Бурденко видит свою роль не только в обучении студентов, но и развитии научного потенциала сотрудников кафедры, а также, и это главное, – в научном обосновании использования здоровьесберегающих технологий в учебном процессе.

### **ФИЗИОЛОГИЯ АДАПТАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА К УСЛОВИЯМ ВЫСОКОГОРЬЯ КЫРГЫЗСТАНА**

Джунусова Г. С. \*, Сагаева Н. У., Ибраимов С. Б., Давлетбаева А. Р.

*Институт горной физиологии и медицины НАН, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

\*e-mail: aiperi-03@mail.ru

Кыргызстан высокогорная страна, 95 % ее территории занимают горы. Экономический рост страны связан с развитием горнодобывающей, горноперерабатывающей промышленности, гидроэнергетики, международного горного туризма, отгонного животноводства, развития широкой сети лечебных оздоровительных комплексов в горах, развитие сельскохозяйственных кооперативов и пищеперерабатывающей промышленности. В основе всей этой деятельности стоит человек, его здоровье, зависящее от уровня здоровья популяции людей, от ее демографических, этнических, мотивационных и целевых особенностей и установок, способности человека адаптироваться к указанным условиям среды.

Целью исследования являлось комплексное изучение механизмов индивидуальной устойчивости человека к воздействию факторов высокогорной среды на высоте 2800 м н.у.м. ЭЭГ-исследования 200 горцев (140 мужчин и 60 женщин в возрасте от 17-55 лет) провели с помощью 21-канального ЭЭГ-анализатора «Энцефалан 131-10»

Результаты наших исследований показали, что спектральные характеристики основных ритмов мозга у лиц с различными типами центральных механизмов регуляции (ЦМР) мозга неодинаковы. Так у лиц с I типом ЦМР стадия активации занимает первые трое суток адаптации, о чем свидетельствуют снижение доминирующей частоты альфа-ритма, его высокая лабильность и рост спектральной мощности альфа-ритма в затылочных зонах коры головного мозга. Также отмечается повышение частоты бета-ритма в затылочных, теменно-затылочных и лобных зонах коры, что свидетельствует о нервно-эмоциональном напряжении отдельных лиц. У лиц со II типом ЦМР стадия активации занимает первые 5-6 суток адаптации к условиям высокогорья. При высоком уровне активации, о чем свидетельствует доминирование высокочастотного альфа-ритма и его спектральной мощности в затылочных зонах коры. У лиц с III типом ЦМР частотные и спектральные характеристики основных ритмов мозга находятся в стадии активации на протяжении всего времени исследований, или эти стадии попеременно меняются. ЭЭГ-анализ показал, что запас регуляционной устойчивости механизмов саморегуляции мозга является наибольшим у представителей с I типом ЦМР и наименьшим у лиц с III типом. Именно эти индивидуальные свойства механизмов саморегуляции мозга и определяют перестройки паттерна ЭЭГ.

### **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ СЕВЕРНОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ДИНАМИЧЕСКОГО СТЕРЕОТИПА ПРОЦЕССА ОБУЧЕНИЯ**

Лакомкина А. С. \*, Чистова В. В.

*Сургутский государственный педагогический университет, г. Сургут*

\*e-mail: nil\_zozh@surgpu.ru

Цель. Определить влияние изменений динамического стереотипа образовательного процесса при дистанционной работе (ДР) на функциональное состояние центральной нервной системы (ФС ЦНС) студентов и преподавателей северного университета.

**Методы.** Обследовано 84 студента (43 юношей, 41 девушек) и 56 преподавателей (20 мужчин, 36 женщин) северного Сургутского педагогического университета после ДР в локдаун при пандемии COVID-19. ФС ЦНС с учетом половых различий оценивали по показателям простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР): время реакции, функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ) на диагностическом комплексе «НС-ПсихоТест» (Нейрософт, Россия). Значимость различий определена по критерию Манна-Уитни (U) и критерию  $\chi^2$ . Критерий значимости различий  $p < 0,005$ .

**Результаты.** Выявлены половые различия ФС ЦНС после ДР. В когорте студентов более высокие показатели ФС ЦНС зарегистрированы у юношей, чем у девушек: время ПЗМР 224.01 [211.27; 233.79] vs 211.57 [195.74; 225.03] мс; ФУС 4.48 [4.34; 4.68] vs 4.65 [4.53; 4.81] 1/с; УР 1.86 [1.62; 2.14] vs 1.98 [1.73; 2.35] 1/с; УФВ 3.45 [3.17; 3.76] vs 3.61 [3.40; 3.93] 1/с. У юношей высокий уровень показателей ФС ЦНС встречается чаще чем у девушек (ФУС 21 vs 10 %, УР 46 vs 39 %, УФВ 35 vs 22 %). Также более высокий уровень внимания у юношей, чем у девушек.

В когорте преподавателей более высокие показатели ФС ЦНС после ДР выявлены у мужчин, чем у женщин: время ПЗМР 219.57 [214.71; 254.89] vs 267.35 [237.24; 279.74] мс; ФУС 4.26 [4.08; 4.76] vs 3.94 [3.93; 4.16] 1/с; УР 1.88 [1.52; 2.04] vs 1.69 [1.22; 1.76] 1/с; УФВ 3.51 [3.00; 3.65] 1/с; высокие уровни ФУС 15 vs 9 %, УР 34 vs 16 %, УФВ 27 vs 19 %).

**Заключение.** Функционирование ЦНС определяет эффективность любой деятельности человека. Изменение динамического стереотипа обучения на дистанционный формат сопровождается у студентов и преподавателей мужского пола меньшими изменениями ФС ЦНС, чем в соответствующих группах женщин, что следует учитывать при выборе формата обучения.

*Финансовая поддержка. Государственное задание ДепОиН ХМАО-Югры 2018-2020, 2021-2023.*

### **СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ЕЖЕДНЕВНОМ ОХЛАЖДЕНИИ ДО ДОСТИЖЕНИЯ СВЕРХГЛУБОКОЙ СТЕПЕНИ ГИПОТЕРМИИ НА ПРОТЯЖЕНИИ 30 ДНЕЙ У КРЫС**

Лычева Н. А.<sup>1\*</sup>, Шахматов И. И.<sup>2</sup>, Вдовин В. М.<sup>2</sup>, Блажко А. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул*

\*e-mail: natalia.lycheva@yandex.ru

Гипотермия оказывает генерализованное воздействие на организм, выступая не только в качестве естественного фактора внешней среды, но и одного из искусственно создаваемых условий, используемых в практической медицине. Воздействие холода может выступать как в качестве повреждающего фактора, вызывая развитие деструктивных процессов в тканях разной степени, так и в качестве тренирующего, повышая общую устойчивость организма к различным стрессорам. Целью исследования явилась оценка состояния микроциркуляторного русла у крыс (n=77) при ежедневном охлаждении до сверхглубокой степени гипотермии (ректальная температура >20 °С) в течение 30 дней. Анализ микроциркуляторного русла проводили с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Анализ изучаемых показателей производился сразу после прекращения охлаждения, на 2, 5 и 10 сутки, что соответствует периоду незавершенной адаптации, на 14 и 21 сутки, соответствующие переходу срочных изменений в долговременные, и на 30 сутки, соответствующие периоду завершения перехода изменений в длительную адаптацию. При анализе состояния микроциркуляторного русла установлено, что достижение сверхглубокой степени гипотермии у животных сопровождалось развитием вазоконстрикции. На 2 день сразу после охлаждения наблюдалось снижение уровня перфузии, которое усугублялось депонированием крови преимущественно в венозном звене микроциркуляторного русла, что подтверждалось увеличением амплитуд дыхательных волн. На 5 день сразу после охлаждения показатель микроциркуляции снижался до критических малых значений, на фоне увеличения амплитуд волн всех частотных диапазонов, что свидетельствовало о запустевании сосудистого русла. С 10 по 30 день сохранялись описанные изменения, свидетельствующие о запустевании сосудов и отсутствии компенсации негативных изменений в микроциркуляторном русле со стороны деятельности сердца. На 30 день при анализе активных и пассивных факторов модуляции кровотока установлено отсутствие их реакции на охлаждение. При комплексном анализе данных в совокупности с показателями системы гемостаза установлено, что система микроциркуляции первая демонстрирует срыв адаптационных процессов.

*Финансовая поддержка: РФФИ мол\_а\_дк № 16-34-60054.*

### **РОЛЬ ОБЩЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА В ИНТЕГРАЦИИ МЕХАНИЗМОВ ГОМЕОСТАЗА**

Мулик А. Б.\*

*Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: mulikab@mail.ru

Поддержание гомеостаза обуславливается комплексным, упорядоченным реагированием систем организма на экзогенные или эндогенные воздействия. При этом обеспечение единства функционирования всех систем организма неизбежно предполагает наличие универсального механизма уравнивания степени их активности. Вопрос организации индивидуальной специфики развития системных реакций организма требует дальнейшего изучения. Целью исследования являлась конкретизация роли общей неспецифической реактивности организма в интеграции механизмов гомеостаза.

Ранее разработан интегративный критерий оценки функционального состояния – уровень общей неспецифической реактивности (УОНРО), качественно характеризующий и количественно отражающий степень индивидуальной чувствительности и реактивности организма к различным экзогенным воздействиям (Мулик и соавт., 1998). Обоснована возможность приборной экспресс-оценки УОНРО посредством учета порога болевой чувствительности. Предпринятый биометрический анализ ноцицептивных характеристик организма в популяциях человека и лабораторных животных выявил общебиологический характер внутривидового проявления порога болевой чувствительности по закону нормального распределения (Мулик и соавт., 2013).

В результате комплекса генетических, морфологических, биохимических, биофизических, иммунологических, физиологических и психологических исследований определена роль УОНРО как интегративного системного регулятора индивидуальной организации гомеостаза организма. Доказана генетическая детерминированность феноти-

пических проявлений УОНО (Mulik A. et al., 2016). Выявлены структурные особенности ЦНС создающие морфо-функциональные предпосылки типичных форм индивидуальной функциональной активности различных систем организма у животных с различным УОНО. Определена специфика проявления биоэлектрической активности коры головного мозга у лиц, характеризующихся высоким, средним и низким УОНО. Доказано, что уровень индивидуальной активности различных функций организма строго согласован между собой по силе и времени, в зависимости от УОНО. Определена роль общей неспецифической реактивности организма в реализации физиологических и психофизиологических механизмов формирования сложных, в том числе девиантных форм поведения (Мулик и соавт., 2022). Представленные данные обосновывают целесообразность использования уровня общей неспецифической реактивности в качестве интегративного критерия индивидуализации функционального статуса организма.

*Финансовая поддержка: грант ФЦП «Научно и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК № П1262); гранты Российского фонда фундаментальных исследований № 14-06-96504, 15-06-08034, 17-16-34019, 20-013-00145; Программа стратегического лидерства «Приоритет – 2030».*

### **ОКСИД АЗОТА У ЛЫЖНИКОВ-ГОНЩИКОВ РАЗНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ МАКСИМАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ**

Паршукова О. И.<sup>1,2\*</sup>, Бойко Е. Р.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт Физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар

<sup>2</sup>ФГБУ ВО Сыктывкарский государственный университет им. П. Сорокина, г. Сыктывкар

\*e-mail: olga-parshukova@mail.ru

Умеренные физические нагрузки положительно сказываются на морфологии и работе сердечно-сосудистой системы юных спортсменов за счет выраженной адаптивной реакции миокарда. Значение NO для функции кардиомиоцитов хорошо известно, поскольку он играет роль в регуляции ионных каналов, гомеостаза Ca<sub>2+</sub>, сократимости, энергетике, росте клеток, оказывает антиоксидантное действие и предотвращает окислительный стресс эндотелиальных клеток. Целью нашего исследования было выявить особенности динамики NO в крови у лыжников-гонщиков разной квалификации при выполнении теста «до отказа» на велоэргометре.

Обследованы 174 высококвалифицированных лыжников-гонщиков (мужчины в возрасте 17-32 лет). В группу I вошли спортсмены первого взрослого разряда (1СР) (n=42), в группу II – кандидаты в мастера спорта (КМС) (n=63), в группу III – мастера спорта (МС) (n=69). Все испытуемые входили в состав сборных команд Республики Коми и России и не имели признаков острых заболеваний или хронических заболеваний. Тестирование проводилось на велоэргометре («Ergoselect-100», Ergoline GmbH, Германия) в режиме «breath by breath». Анаэробный порог (ПАНО) определялся путем достижения коэффициента дыхания, равного единице.

Биохимический анализ включал в себя определение в плазме крови стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>) в реакции с реактивом Грисса колориметрическим методом.

У представителей разной спортивной квалификации наблюдалось повышение уровня NO<sub>x</sub> в крови во время прохождения порога анаэробного обмена, по сравнению со значениями в покое (p<0,001). На пике нагрузки в исследуемых группах выявлено снижение значения NO<sub>x</sub>, по сравнению с периодом прохождения ПАНО, однако только в III группе данное изменение было значимо (p<0,001). В период восстановления у обследованных групп уровень NO<sub>x</sub> не изменялся, по сравнению с пиком нагрузки. NO<sub>x</sub> в состоянии покоя в III группе был на 17,7% выше, по сравнению с I группой (p<0,05) и не имел статистически значимых различий со II группой. При этом на протяжении всего прохождения теста в III группе сохранилась тенденция к более высоким показателям NO<sub>x</sub>, по сравнению с I группой.

### **ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ДОФАМИН И ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНАЯ СИСТЕМА С УЧЕТОМ ФОТОПЕРИОДОВ ГОДА У ЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРА**

Типисова Е. В.\*<sup>1</sup>, Зябишева В. Н.<sup>1</sup>, Аликина В. А.<sup>1</sup>, Молодовская И. Н.<sup>1</sup>, Елфимова А. Э.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаверова УрО Российской академии наук, Институт физиологии природных адаптаций, г. Архангельск

\*e-mail: tipisova@rambler.ru

Изучение адаптационных механизмов организма при воздействии фотопериодической изменчивости остается до настоящего времени актуальной задачей ввиду того, что за последние десятилетия произошли изменения как климатических, так и социально-экономических условий проживания при неизменных флуктуациях продолжительности светового дня, которые являются особо значимыми для климата Европейского Севера. В настоящее время в литературе изучается, в основном, действие центрального дофамина на функцию системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, однако, периферический дофамин также выполняет важнейшие функции в организме человека, оказывая, в том числе стимулирующее влияние на активность щитовидной железы.

В связи с этим, целью исследования было изучение соотношения уровней дофамина, общих и свободных фракций йодтиранинов, ТГ, ТСГ в крови, ИПК (Т4/Т3) у практически здоровых жителей Европейского Севера с учетом

фотопериодов года. Обследовалось 20 мужчин г. Архангельска (80 проб) в динамике 4-х фотопериодов года, а также 100 мужчин, проживающих в поселках Арктической зоны РФ (европеоидное местное население) и кочующее аборигенное население – в течение 2-х фотопериодов (минимального светового дня и его увеличения).

У жителей г. Архангельска наибольшее содержание дофамина было зарегистрировано в период максимальной продолжительности светового дня (июнь), а наименьшее – в период снижения светового дня (сентябрь). Местное население поселков не показало отличий по уровню дофамина между периодом увеличения светового дня и его минимальной продолжительности в отличие от кочующего населения, где уровень дофамина в период увеличения светового дня был выше. Активность щитовидной железы у жителей г. Архангельска была выше в периоды увеличения и максимальной продолжительности светового дня, у кочующего населения – в период увеличения светового дня, у местного населения поселков – практически без изменений.

Показано нарастание функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и дофаминергической систем в периоды увеличения и максимальной длительности светового дня и снижение – в периоды уменьшения и минимальной продолжительности светового дня. Однонаправленные изменения уровней дофамина, гормонов и белков гипофизарно-тиреоидной системы в крови в различные фотопериоды года могут свидетельствовать о модулирующем влиянии периферического дофамина на активность щитовидной железы, что более выражено для аборигенного населения.

*Финансовая поддержка: государственное задание 122011800392-3; грант Российского научного фонда № 23-25-10027.*

### **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВИДОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА СЕВЕРЕ РОССИИ**

Щербаква А. Э.\*, Попова М. А., Мыльченко И. В.

*Сургутский государственный педагогический университет, г. Сургут*

\*e-mail: a.e.shcherbakova@yandex.ru

Медико-биологические и социально-психологические подходы к сохранению здоровья жителей арктических территорий России чрезвычайно актуальны, поскольку лимитирующим звеном эффективной реализации экономических и социальных проектов в экстремальных условиях среды чаще всего становится «человеческий фактор». Цель: диагностика и анализ факторов риска физического и психического здоровья представителей различных профессиональных групп стратегически значимого Северного региона на этапах образовательного процесса и в социальной сфере.

Обследованы сотрудники системы МЧС ХМАО-Югры (пожарные, диспетчеры, водители) (n=134), врачи экстремального профиля многопрофильной больницы Сургута (n=46), преподаватели северного педагогического высшего учебного заведения после дистанционной работы в период пандемии COVID-19 (n=97), спортсмены-парашютисты на тренировочных и соревновательных этапах (n=27).

Проанализированы функциональные показатели: периферическое (САД и ДАД) и центральное систолическое (цСАД) артериальное давление; кардиоритмограмма, записанная в покое (5 мин) и при активной ортостатической пробе (6 мин); простая зрительно-моторная реакция.

Изучены физиологические реакции на стресс, текущие психические состояния (тревожность, фрустрированность, агрессивность, ригидность), нервно-психическая устойчивость, личностный адаптационный потенциал, индивидуально-типологические особенности и показатели качества жизни (физический и психологический компоненты здоровья).

Среди сотрудников системы МЧС (33%), врачей (18%) и преподавателей (55%), выявлены лица с нарушениями функционального состояния ВНС и ЦНС, неудовлетворительными психическими состояниями и низкими показателями качества жизни, что ставит под сомнение возможность оптимального выполнения ими профессиональных обязанностей. Спортсмены высокой квалификации отличались высоким уровнем функциональных психологических возможностей и удовлетворительной адаптацией после предельных стрессовых нагрузок.

Для снижения риска развития неблагоприятных состояний в процессе профессиональной деятельности в экстремальных условиях на Севере России необходимо повышение качества отбора специалистов в профессии с высоким уровнем психофизиологических нагрузок, оптимизация показателей работоспособности.

**Постерная секция: Физиологические и медико-биологические проблемы адаптации человека в экстремальных природно-климатических регионах**

**ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОГО АППАРАТА ВОЛЕЙБОЛИСТОВ К ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ НАГРУЗКАМ В МНОГОЛЕТНЕМ ТРЕНИРОВОЧНОМ ПРОЦЕССЕ**

Артемяева В. Ю., Румянцева Э. Р.\*

*ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры», г. Казань*

\*e-mail: rumelv@yandex.ru

Современный волейбол характеризуется высокой интенсивностью игры, сложными технико-тактическими действиями, предъявляющими высокие требования к координационным способностям и координационной выносливости игроков, поэтому повышаются требования к их технической подготовленности. В этой связи становится актуальной проблема функциональной подготовки спортсменов, основным аспектом которой является способность к эффективному управлению движениями. При этом в современной научно-методической литературе данные о возрастных особенностях произвольного управления работой мышц и их влиянии на эффективность соревновательной деятельности на этапах многолетней спортивной подготовки носят фрагментарный характер.

В исследовании приняли участие 82 волейболиста, отнесенные к различным возрастно-квалификационным группам и находящиеся на различных этапах подготовки. К группе второго детства отнесены спортсмены 8-10 лет второго года начальной подготовки. К группе подросткового возраста – спортсмены 11-13 лет и 14-15 лет соответственно первого-второго и третьего-четвертого годов подготовки в группах совершенствования спортивного мастерства. К группе юношей 16-18 лет и зрелого возраста, 20 лет и старше, отнесены волейболисты групп высшего спортивного мастерства. Биоэлектрическую активность дельтовидной мышцы оценивали с помощью электромиографа «LabChart 8» в состоянии покоя, при произвольном сокращении и расслаблении мышцы.

В ходе анализа результатов исследования выявлено, что эффективность произвольного управления работой мышц формируется у волейболистов к 16-18 годам и имеет значительный внутригрупповой разброс, то есть носит индивидуальный характер. При этом наибольшие затруднения связаны с расслаблением мышц, что негативно влияет на соревновательную результативность.

После психоэмоционального стресса, связанного с соревновательной деятельностью, эффективность произвольного управления работой мышц у квалифицированных спортсменов повышается, что является результатом специфической тренировочной адаптации.

Таким образом, адаптация нервно-мышечного аппарата в процессе многолетней подготовки волейболистов характеризуется увеличением эффективности контроля мышечной деятельности, тем самым позволяет волейболистам повышать способность генерировать силу, управлять, производить и контролировать движения на площадке.

**ПОЛИМОРФИЗМ –786 T>C (RS2070744) ГЕНА NOS3 КАК ФАКТОР РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН**

Безменова И. Н.\*, Аверьянова И. В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика»  
Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Магадан*

\*e-mail: lependina\_bel@mail.ru

**Введение.** Проживание в условиях Севера вызывает напряжение в работе сердечно-сосудистой системы жителей-северян. Это обусловлено тем, что длительная экспозиция холода приводит к повышению тонуса периферических сосудов и энергозатрат организма (Бебякова Н. А и соавт., 2019). В целом экстремальные условия Севера оказывают гипертензивное влияние на организм человека, поэтому исследования молекулярно-генетических детерминант в развитии гемодинамических нарушений реализующихся в результате адаптации жителей Севера являются актуальными.

**Цель исследования.** Изучение влияния полиморфизма –786 T>C (rs 2070744) гена NOS3 на формирование гемодинамических нарушений жителей-северян

**Материалы и методы.** Проведено генетическое тестирование 101 добровольца, преимущественно европейского этноса, проживающих или рожденных на территории Магаданской области методом ПЦР в режиме реального времени.

**Результаты.** В группе мужчин-северян выявлено следующее распределение частот генотипов по локусу NOS3 (rs2070744): –786TT – 42,57%, –786TC – 43,56%, –786CC – 13,87%. Концентрация аллеля NOS3 \*C составила 35,64%, предковый аллель NOS3 \*T встречался с частотой 64,36%. Наблюдаемое распределение частот аллелей и генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ( $\chi^2_{(HWE)} = 0,26, p > 0,05$ ). Установлено, что присутствие даже одного

аллеля *NOS3*\*C в генотипе приводит к значимому повышению уровня диастолического артериального давления. Группа мужчин гомозигот по предковому аллелю *NOS3*\*T характеризуется минимальным показателем уровня артериального давления (80,3±5,9 мм.рт.ст.), в то время как в группах гетерозигот T/C и гомозигот с генотипом C/C данные показатели значимо выше (83,2±7,3 и 82,9±3,7, соответственно). Выявлено, что адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы у лиц с генотипом C/C значимо ниже, о чем свидетельствуют более низкие показатели ударного объема крови и минутного объема крови (43,6±3,7 мл и 2836,3±182,4 мл/мин, соответственно) при значимом повышении общего периферического сопротивления (3028,3±252,7 дин<sup>2</sup> с см<sup>-5</sup>) в отличие от группы гомозигот T/T (УОК–49,6±7,9 мл, МОК–3393,1±546,8 мл/мин и ОПСС–2572,8±559,4 дин<sup>2</sup> с см<sup>-5</sup>).

**Заключение.** В целом результаты исследования убедительно свидетельствуют о том, что наличие в генотипе полиморфизма 786T>C (rs2070744) гена *NOS3* является фактором риска развития гемодинамических нарушений у жителей-северян, которые в дальнейшем могут быть ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и инфаркт миокарда. Полученные результаты могут иметь значение для расчета риска формирования сердечно-сосудистой патологии уже в молодом возрасте в экстремальных условиях Севера.

*Финансовая поддержка: работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-20001).*

### ИНФОРМАТИВНОСТЬ РЕРЕСПИРАЦИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА В ОСТРОЙ СТАДИИ АДАПТАЦИИ В СРЕДНЕГОРЬЕ

Борисенко Н. С.<sup>1\*</sup>, Максимов А. Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военный институт физической культуры, г. Сыктывкар

<sup>2</sup>Институт физиологии ФИЦ Коми УрО РАН, г. Сыктывкар

\*e-mail: arkmax@mail.ru

Современные технологии подготовки спортсменов-лыжников, предусматривают проведение тренировочных сборов в горных условиях, на высотах 1500-2500 м, что способствует значительному повышению функциональных возможностей организма и готовности к соревнованиям, которые зачастую проходят в среднегорье. Не редко первые старты могут начинаться, когда организм еще не адаптирован к высотной гипоксии, что диктует необходимость разработки экспресс-методов, позволяющих еще до переезда в горы и сразу после подъема, оценивать гипоксическую устойчивость и уровень функциональных резервов организма. Ранее на основе дыхания в замкнутом пространстве (ререспирация) была разработана технология, оказавшаяся высокоинформативной при типизации спортсменов по уровню их гипоксически-гиперкапнической устойчивости (Максимов, 2005, 2008). Однако не были исследованы возможности методики при оценке адаптированности и функциональных резервов у спортсменов высокой квалификации (КМС, 1 р.), в первые дни после подъема на высоту 2100 м, что и составляло цель исследований. В условиях равнины было обследовано 20 спортсменов в возрасте 18-21 г. Оказалось, что на пике ререспирации частота пульса составляла 80,5±1,8 уд/мин; артериальное давление (мм.рт.ст) 129,2±3,1/83,2±2,4; уровень кислорода и углекислого газа (%) в дыхательном мешке соответственно 10,8±0,4 и 8,6±0,3; значение оксигемоглобина (%)–93,7±0,5. На 3-4 дни после подъема в горы эти же показатели соответственно на пике пробы составляли: ЧП–109,9±2,0; САД–133,3±2,9; ДАД–73,8±1,3; O<sub>2</sub> 7,0±0,2; CO<sub>2</sub>–11,7±0,2; HbO<sub>2</sub>–62,6±2,0. Корреляционный анализ между показателями на пике пробы показал, что их взаимосвязи в острой фазе адаптации к высоте снижаются. С учетом значений показателей, при ререспирации на равнине и в горах, среднего значения коэффициента корреляции, была выведена формула расчета величины функционального резерва, который на 3-4 дни адаптации в горах оказался в 2 раза ниже показателя, полученного в равнинных условиях. Это необходимо учитывать при проведении соревнований в средне-высокогорье в первые дни адаптации даже для высоко тренированных спортсменов.

### СТЕРЕОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Боташева Т. Л.\*, Палиева Н. В., Дериглазова О. И., Заводнов О. П., Железнякова Е. В.

*Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на Дону*

\*e-mail: t\_botasheva@mail.ru

**Введение.** Данные экспериментальной и клинической физиологии показали, что анатомо-функциональная организация женской репродуктивной системы определяется пространственной согласованностью морфофункциональных асимметрий между центром (большим мозгом) и периферией (органами репродукции). При беременности формируются афферентно-эфферентные связи между фетоплацентарным комплексом, асимметрично расположенным по отношению к сагитальной оси матки, и полушарием головного мозга, гестационная доминанта в котором локализуется в гемисфере, расположенной контрлатерально локализации плаценты.



**Методы.** Обследованы 2893 беременных женщин. Использованы: специальное тестирования (тест Аннет), ультразвуковое, электроэнцефалографическое, гормональное, иммуноферментный методы исследования.

**Результаты.** Установлено, что оптимальный уровень обмена у женщин при физиологической беременности отмечается при сонаправленности исходных (латеральный профиль асимметрий) и формирующихся гестационных (плацентарная латерализация) асимметрий преимущественно у женщин с правым латеральным фенотипом и правостороннем расположении плаценты. Метаболические нарушения манифестируются при их контрнаправленности (в случае правого профиля асимметрий и левостороннего расположения плаценты), которые сопровождаются электроэнцефалографическими признаками активации правого обмен-ассоциированного полушария головного мозга. Механизмы поддержания метаболического гомеостаза у правшей с правосторонней локализацией плаценты опосредованы нейрогуморальной интеграцией между гонадотропной подсистемой гормонального профиля и мелатониновым обменом. Метаболические нарушения сопровождаются усилением интегративных процессов между стресс-либирирующей, инсулин-регулирующей и сосудисто-эндотелиальной подсистемами, повышенной активацией некоторых проинсулярных факторов (инсулиноподобный фактор роста-1 и рецептор конечных продуктов гликозилирования) на фоне значительного снижения уровня контринсулярных факторов (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-1), а также увеличением уровня вазопрессорного пептида эндотелина-1.

**Заключение.** Сонаправленность исходной и гестационных осей в парной морфо-функциональной организации женской репродуктивной системы у правшей способствует поддержанию оптимального уровня обменных процессов, тогда как их разнонаправленность приводит к центропериферической дезинтеграции, активации недоминантного правого полушария и формированию нарушений (преимущественно жирового и углеводного) обмена.

### АДАПТАЦИЯ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ В ПОКАЗАТЕЛЯХ ЗОЛОТЫХ ПРОПОРЦИЙ

Горст В. Р.<sup>1\*</sup>, Полунин И. Н.<sup>1</sup>, Быков И. А.<sup>2</sup>, Шебеко Л. В.<sup>1</sup>, Лобанова М. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБГОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет», г. Астрахань

<sup>2</sup> ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой», г. Астрахань

\*e-mail: horst1955@mail.ru

Адаптация к экстремальным условиям существования является неотъемлемой частью жизни человека. Среди наиболее значимых и часто встречаемых адаптивных факторов особое место занимает физическая нагрузка. Мышечная работа предъявляет серьезные требования ко всем висцеральным органам и системам, вызывает напряжение регуляторных механизмов. От степени готовности сердечно-сосудистой и дыхательной систем к длительному и напряженному функционированию во многом зависит работоспособность скелетной мускулатуры. В этой связи, важнейшая задача современной адаптивной физиологии заключается в выявлении резервных ресурсов человека. Оценка адаптивных возможностей организма базируется как на базовых параметрах работы жизнеобеспечивающих систем, так и на их комбинациях, расчетных индексах и формулах. Одной из таких интегральных величин являются золотые пропорции, отражающие природную гармонию структурных компонентов и соотношения функциональных показателей живых существ. Особый интерес представляют золотые пропорции параметров физиологических функций, которые в процессе физических нагрузок могут динамически меняться. В научной литературе широко представлены золотые пропорции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, системы крови в условиях покоя. Нами показано, что некоторые из них после начала выполнения нагрузочного теста выходят за пределы золотого сечения, но на высоте предельно допустимых величин, на границе срыва адаптации организма вновь формируют золотую пропорцию, но уже в другом цифровом выражении (Горст, 2009). Такая динамика наблюдается в соотношении систолического и диастолического артериального давления, продолжительности электрической систолы и диастолы, резервного объема вдоха и выдоха. Особый статус приобретает адаптационный потенциал (АП) сердечно-сосудистой системы (Баевский, Берсенева, 1997). Было отмечено, что АП в своей динамике от минимальных цифр во время функционального покоя до срыва адаптации несколько раз пересекает цифровые значения золотых пропорций. Еще одна золотая пропорция была выявлена между частотой сердечных сокращений и сатурацией крови в покое и на границе срыва адаптации при физической нагрузке.

Таким образом, золотые пропорции ряда показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, систем крови формируют подобие функционального коридора, в пределах которого возможно длительное выполнение физической работы без срыва адаптации и развития усталости.

**АДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ПАССИВНО-ОБОРОНИТЕЛЬНЫМ ТИПОМ ПОВЕДЕНИЯ ПОСЛЕ СВЕТОВОГО ДЕСИНХРОНОЗА И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ**

Гостюхина А. А.<sup>1,2,\*</sup>, Замощина Т. А.<sup>1,2,3</sup>, Томова Т. А.<sup>2,3</sup>, Ярцев В. В.<sup>1,2,3</sup>, Светлик М. В.<sup>2,3</sup>, Зайцев К. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства, г. Москва*

<sup>2</sup> *Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск*

<sup>3</sup> *Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск*

<sup>4</sup> *Томский государственный педагогический университет, г. Томск*

\*e-mail: antariks-tomsk2015@yandex.ru

Известно, что стратегия поведения адаптивна к определенным условиям среды и имеет свои биохимические, гормональные и нейрофизиологические особенности. Изучение характера ответа организма при сочетании различных стресс-факторов друг с другом поможет понять потенциальную значимость синергетического или антагонистического их взаимодействия в отношении функциональных резервов организма. Цель работы: установить адаптивные реакции лабораторных крыс с пассивно-оборонительным типом поведения после воздействия световой депривации и физической нагрузки.

Эксперимент проводили весной на крысах-самцах линии Wistar с пассивно-оборонительным типом поведения. Животных делили на 4 группы: интактная (без воздействий), контроль 1 (световая депривация), контроль 2 (физическая нагрузка) и опыт (световая депривация и физическая нагрузка). Световую депривацию моделировали путем помещения животных на 10 суток в условия полного затемнения. Физическое переутомление у крыс получали путем пятидневного принудительного плавания. После всех воздействий оценивали поведенческую активность крыс в тесте «открытое поле». Далее определяли содержание форменных элементов периферической крови, уровень сывороточного кортикостерона и морфометрические показатели надпочечников стандартными методами.

Исследование показало, что воздействие световой депривации не изменяло поведенческую активность крыс, снижало количество форменных элементов крови, уровень сывороточного кортикостерона и увеличивало ядерно-цитоплазматическое отношение клеток пучковой зоны коры надпочечников. Физическая нагрузка не влияла на поведенческую активность и на показатели периферической крови, в том числе и содержание стресс гормона. При этом в пучковой зоне надпочечников площадь цитоплазмы и ядерно-цитоплазматическое отношение клеток увеличивались. Сочетание вышеуказанных стресс-факторов приводило к увеличению количества дефекаций в тесте «открытое поле», стабилизации лейкоцитарного пула периферической крови, уменьшению сывороточного кортикостерона и гипоксическому состоянию на фоне гипертрофии ядер адренкортикоцитов пучковой зоны коры надпочечников.

Таким образом, результаты исследования указывают на то, что процессы адаптации в тканях и органах протекают не одновременно, а с разной скоростью и, по-видимому, с разной степенью развития стадий общего адаптационного синдрома – от тревоги при воздействии изолированных факторов, до истощения – при их сочетании.

*Финансовая поддержка: Государственное задание ФМБА России.*

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МОЗГА У ГОРЦЕВ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВКАХ И АДАПТИВНОМ БИОУПРАВЛЕНИИ ПО ЭЭГ**

Давлетбаева А. Р.<sup>1,\*</sup>, Карыпова Б. К.<sup>1</sup>, Кадырова Ж. С.<sup>1</sup>, Мамбетакунова Р. К.<sup>2</sup>, Джунусова Г. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

<sup>2</sup> *Институт горной физиологии и медицины НАН, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

\*e-mail: Ayperi.davletbaeva@mail.ru

Работа явилась логическим продолжением популяционных ЭЭГ-исследований, где выявляются лица с функциональными сдвигами в центральной нервной системе и явлениями дезадаптации, которые возникают в случае прекращения действия факторов высокогорной среды постепенно в течение определенного времени. Поэтому для сохранения резистентности организма к действию гипоксии требуется применение гипоксических тренировок и других методов немедикаментозной коррекции функционального состояния ЦНС, например адаптивного биоуправления по ЭЭГ. С целью повышения устойчивости к гипоксии и функциональных резервов организма у 22 практически здоровых мужчин исследовалось действие ступенчато-возрастающей гипоксии на ЦНС и выбор оптимальных режимов индивидуальных гипоксических тренировок с помощью гипоксикатора «Эверест АНТ 02R», симулятора высоты и дыхательного тренажера, предназначенного для управляемых интервальных нормобарических гипоксических тренировок для повышения резистентности сосудистой системы. Также применялся метод адаптивного биоуправления по ЭЭГ. У испытуемых регистрировались показатели: ЭЭГ, РЭГ, ЭКГ, ЧСС, АД,  $PO_2$  в покое и во время функциональных нагрузок. Гипоксические смеси  $O_2$  18%-10% подавали с помощью гипоксикатора,

тренировки проходили под контролем ЭЭГ. Режимы гипокситерапии и концентрация газовых смесей подбирались в строго индивидуальном режиме. Пороговым значением у здоровых лиц считается использование 15 %-13 % ГС, при которых происходят адаптационные функциональные перестройки в организме. Применение 10 % ГС у здоровых лиц является жестким функциональным порогом, при котором происходят выраженные перестройки в организме испытуемых. Определение порогов функциональных перестроек позволило разработать оптимальные режимы гипоксических тренировок для оптимизации и коррекции состояния у лиц с ВСД. Использование периодической нормобарической интервальной гипоксической тренировки позволяет дозировать воздействие гипоксии, запуская адаптационные перестройки при гипоксии и реоксигенации, сопровождающихся неспецифической активацией механизмов антиоксидантной защиты.

### **ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ЛЫЖНИКОВ-ГОНЩИКОВ В ХОЛОДНЫЙ СЕЗОН ГОДА: ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Дерновой Б. Ф.<sup>1,2\*</sup>, Прошева В. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт физиологии Коми научного центра УрО РАН, г. Сыктывкар

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть МВД России по Республике Коми, г. Сыктывкар

\*e-mail: dernowoy@yandex.ru

**Введение.** В холодной атмосфере физическая активность сопровождается большей нагрузкой на систему кровообращения (Ikäheimo, 2018), способствуя риску возникновения летальных событий у человека (Manus et al., 2016). Показано, что при физической нагрузке нарушается физиологическая функция трикуспидального клапана (Gjerdalen et al., 2015), увеличивается размер правого желудочка (Persch et al, 2020). Установлено, что после спортивных нагрузок повышается риск повреждения клеток миокарда (Windermann et al., 2012), которое может приводить к дисфункции, а со временем к аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии. Исследование правых отделов сердца из-за его формы, расположения и тонкой стенки миокарда является более сложной (Harmon et al, 2014) и вместе с тем актуальной задачей для изучения физиологии спортивного сердца.

**Цель работы.** Изучение с помощью ультразвукового сканера морфофункциональных показателей правых отделов сердца у спортсменов-лыжников в контрастные сезоны года на Европейском Севере.

**Методы.** Эхокардиографическое исследование проводилось в г. Сыктывкар, в кабинете функциональной диагностики, (при температуре в помещении  $21.0 \pm 1.0$  °C) на одной и той же группе, состоящей из 16 мужчин, высококвалифицированных лыжников-гонщиков, в период подготовки к национальным соревнованиям (зимой, в декабре, участие в лыжных гонках, при средней температуре внешней среды  $-7.8$  C; летом, в июле, участие на лыжероллерах, при средней температуре воздушной среды  $+23.80$  C). Физическая нагрузка на организм спортсменов в период тренировок по сезонам была равной.

**Результаты.** Достоверных различий между размерами правого предсердия и правого желудочка в диастолу зимой и летом не выявлено ( $P > 0.05$ ). Как скорость раннего транстрикуспидального потока, так и скорость позднего транстрикуспидального потока в декабре были выше, чем в июле:  $65 \pm 7$  см/с против  $56 \pm 6$  см/с и  $40 \pm 6$  см/с против  $34 \pm 3$  см/с соответственно ( $P < 0.05$ ). Установлено, что время систолического кровотока в корне легочной артерии зимой больше, чем летом:  $371 \pm 27$  мс против  $345 \pm 27$  мс соответственно ( $P = 0.012$ ). Регургитация кровотока на трехстворчатом клапане (от 1 до 1,5 степени или легкая/умеренная) наблюдалась у всех 16 обследованных лыжников.

**Заключение.** Установлено, что у высококвалифицированных лыжников-гонщиков имеет место функциональная адаптация правых отделов сердца к холоду. Зимой внутрисердечная гемодинамика правого сердца увеличивалась.

### **СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА ДОФАМИНА В КРОВИ У МУЖЧИН Г. АРХАНГЕЛЬСКА**

Зябишева В. Н.\*, Типисова Е. В., Елфимова А. Э., Молодовская И. Н., Аликина В. А.

Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н. П. Лавёрова Уральского отделения РАН, г. Архангельск

\*e-mail: v-zyabisheva@fciarctic.ru

**Введение.** Известно, что северяне испытывают на себе влияние сезонных климатических контрастов, одними из которых являются колебания длины светового дня, наиболее острое воздействие которых проявляется в зимний период. Фотопериодизм оказывает влияние как на работу эндокринной системы, играющей важную роль в активации приспособительных реакций организма, так и на психоэмоциональную сферу, провоцируя её стрессовые состояния. Такие перестройки могут сопровождаться изменением синтеза и секреции дофамина – гормона, обеспечивающего не только процессы мотивации и поощрения, но и адаптацию к меняющимся условиям среды. В связи с этим представляет большой интерес исследовать сезонную динамику периферического дофамина и заострить своё внимание на его показателях в период минимальной продолжительности светового дня.

**Методы.** В исследовании приняли участие 20 молодых мужчин в возрасте 25-44 лет, постоянно проживающих в г. Архангельске. Для изучения влияния фотопериодического фактора на показатели дофамина были выбраны четыре месяца с наиболее чёткой контрастностью показателей продолжительности светового дня: март (повышение

длины светового дня), июнь (максимальный световой день), сентябрь (уменьшение длины светового дня) и декабрь (минимальный световой день). Забор крови производился в утренние часы после 12-14 часового голодания. Уровень дофамина в плазме крови оценивался при помощи метода иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе ELISYS Uno с использованием тест-системы «Labor Diagnostica Nord». Обработка данных осуществлялась с применением непараметрических статистических критериев.

**Результаты.** Выявлена разнонаправленность реакций со стороны дофаминергической системы в период минимальной длины светового дня (декабрь), что может быть связано с действием индивидуальных физиологических и психосоциальных аспектов. Наибольший уровень дофамина отмечен в период максимальной длины светового дня (июнь). Причиной этого могут являться изменения активности синтеза витамина D. Последующее снижение концентрации дофамина при уменьшении продолжительности светового дня (сентябрь), возможно, связано с формированием сезонного аффективного расстройства.

**Заключение.** Таким образом, сезонная динамика дофамина у мужчин отличается повышением его уровня в июне, снижением в сентябре и наличием двух типов реакций в декабре, которые, предположительно, зависят от степени и успешности адаптации организма к стрессовым для него условиям.

*Финансовая поддержка: государственное задание 122011800392-3; грант Российского научного фонда № 23-25-10027.*

### УРОВЕНЬ ПОСТОЯННОГО ПОТЕНЦИАЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОЦЕНКЕ АДАПТИРОВАННОСТИ ИНОСТРАНЦЕВ К УСЛОВИЯМ СЕВЕРА

Кириянов А. Б.<sup>1\*</sup>, Кожевникова И. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северный федеральный университет имени М. В. Ломоносова», г. Архангельск

<sup>2</sup>ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лаврова Уральского отделения Российской академии наук, г. Архангельск

\*e-mail: a.kiryanov@narfu.ru

Количество иностранных студентов, приезжающих для обучения в северных ВУЗах, в том числе из стран Дальнего Зарубежья увеличивается ежегодно. При этом они попадают в новые климатические условия, которые, по оценке отечественных исследователей, являются неблагоприятными для физического и психического здоровья человека (Хаснулин, 1998; Хаснулин и соавт., 2000). В связи с этим, исследование функциональной активности головного мозга может быть использовано для оценки адаптационной нагрузки на нервную систему студентов иностранцев.

Для исследования функциональной активности мозга был применен метод регистрации уровня постоянного потенциала (УПП) с помощью нейроэнергокартирования (Фокин, Пономарева, 2003). Обследовано 34 студентов из Индии (группа 1), проживающих в г. Архангельске не более 3 месяцев с момента приезда на Север РФ и 37 юношей из Индии (группа 2), проживающих на Севере РФ более 6 месяцев. Контрольную группу составили 35 студентов, родившихся и постоянно проживающих в г. Архангельске. Средний возраст участников в каждой из групп не отличался. Регистрация УПП проводилась в течение 3 минут в 12 монополярных отведениях, расположенных по системе 10-20; референтный электрод устанавливали на предплечье левой руки.

Монополярные значения УПП в группе 1 статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали нормативные значения и показатели двух других изучаемых групп; разброс отклонений от нормы составил 59,5-172,4%. Показатели УПП в группе 2 отличались ( $p < 0,05$ ) от контрольной группы в 5 отведениях из 12; в 1 из отведений УПП превышал норму на 20,9%, в остальных отмечено снижение в диапазоне от 6,8% до 91,9% относительно нормы. Показатели контрольной группы отличались от нормативных только в левом височном отведении ( $p < 0,01$ ). Оценка межполушарной разности постоянного потенциала показала доминирование активности левого полушария в группе 1, тогда как в контрольной группе преобладает активность правого, а в группе 2 не отмечается выраженного преобладания какого-либо полушария мозга.

Таким образом, у иностранцев на краткосрочном этапе адаптации к новому климату отмечается значительный рост УПП на фоне перенапряжения регуляторных механизмов, который через полгода сменяется их истощением, что может привести к дизадаптации. Кроме того, происходит переход доминирования от правого полушария к левому.

### ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГО ПРИОБЬЯ

Литовченко О. Г.<sup>1\*</sup>, Барсегян С. Т.<sup>1</sup>, Тостановский А. В.<sup>2</sup>, Яковлев Б. П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Сургутский государственный университет, г. Сургут

<sup>2</sup>Сургутский государственный педагогический университет, г. Сургут

\*e-mail: olgalitovchenko@mail.ru

Длительный умственный напряженный труд в сочетании с неблагоприятными факторами среды и нерациональным образом жизни приводит к снижению умственной работоспособности студентов. В этой связи представля-

ется актуальным детальное изучение психофизиологических особенностей студентов высшей школы, родившихся и проживающих в условиях северного региона России.

Исследование выполнено на базе Сургутского государственного университета, в котором приняли участие 95 студентов медицинского института 1 и 2 курса. Исследование проводили с помощью методов вариационной хроно-рефлексографии. Методика позволила оценить функциональное состояние студентов, которое может быть охарактеризовано как: «нормальная» работоспособность, «незначительно сниженная» работоспособность, «сниженная» работоспособность, «существенно сниженная» работоспособность. Скоростные показатели двигательного аппарата, физиологическую лабильность и выносливость нервной системы исследовали с помощью теппинг-теста.

Время простой зрительно-моторной реакции у студентов г. Сургута составляло  $280,47 \pm 2,34$  мс у девушек и  $278,09 \pm 2,92$  мс у юношей, что соответствовало параметрам «сниженной» умственной работоспособности. Показатель устойчивости реакции является прогностическим показателем, отражающим начало снижения функционального состояния центральной нервной системы. «Ограниченный уровень» устойчивости реакции, указывающий на состояние запредельного возбуждения центральной нервной системы, выявлен у 2 % юношей. Показатель «функциональная устойчивость» находился на уровне «незначительно сниженной» работоспособности. Уровень функциональных возможностей у 100 % девушек и 88,64 % юношей соответствовал характеристикам «незначительно сниженной» работоспособности.

Одним из методов, дающих возможность оценить скоростные показатели двигательного аппарата, физиологическую лабильность и выносливость нервной системы, включая темп и стабильность моторного действия, является теппинг-тест. По данным исследования, показатели, характеризующиеся как «высокие» имели 14 % обследуемых студентов, «выше среднего» 19 % юношей и девушек.

Функциональное состояние центральной нервной системы у студентов в большинстве случаев находилось на уровне «сниженной» и «незначительно сниженной» работоспособности, что демонстрирует ухудшение функциональных возможностей организма.

#### **ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ-СЕВЕРЯН**

Логинова Т.П.\*, Гарнов И. О.

*Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар*

\*e-mail: log73tag@yandex.ru

Современный спорт высших достижений требует от спортсмена «работы» на максимуме его физиологических возможностей. Оценка функционального статуса атлетов является необходимой составляющей для определения состояния спортсмена, успешности и коррекции тренировочного процесса. Вместе с тем, профессиональные занятия спортом в условиях Севера предъявляют дополнительные требования к организму атлетов, выполняя роль своеобразного «экологического прессинга». Кроме того, ввиду высокой нервно-мышечной специфичности, в каждом виде спорта формируются соответствующий им комплекс антропо-физиологических адаптаций. В связи с этим, представляет интерес изучение процессов обеспечения физической работоспособности у северян-представителей различных спортивных специализаций.

Нами разработана уникальная процедура комплексного тестирования спортсменов, включающая изучение максимальной физической работоспособности с параллельным мониторингом биохимических показателей в динамике непрерывной ступенчато повышающейся нагрузки «до отказа», выполняемой на велоэргометре. Мы используем комплексный подход к определению пульсовых зон физической работоспособности, включающий определение респираторного и лактатного ПАНУ. Расчет пяти тренировочных зон производится по проценту от максимальной ЧСС, где между третьей и четвертой зоной находится ПАНУ. После проведения тестовой максимальной велоэргометрической нагрузки по результатам анализа показателей газообмена, пульса и лактата крови производится определение фактических пульсовых тренировочных зон. Диапазоны расчётных и фактически полученных пульсовых зон заносится в индивидуальный бланк обследования спортсмена.

Использование разработанного нами протокола обследования позволяет получить не только важные фундаментальные и практические результаты, но и в значительной степени упростить понимание физиологических процессов, происходящих при мышечной деятельности. Это необходимо для получения высоких спортивных результатов для тренерского штаба и спортсменов. Полученные данные и рекомендации внедрены в практику работы сборных Республики Коми по лыжным гонкам и биатлону, что позволило созданной комплексной научной группе по содействию подготовке сборных команд совместно с тренерами подготовить шесть участников Олимпийских игр.

## СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Матыцин В. О.<sup>1,3\*</sup>, Ким А. Е.<sup>1</sup>, Шустов Е. Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Научно-клинический центр токсикологии им. С. Н. Голикова ФМБА России,  
г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: matitsin@list.ru

**Введение.** Гипоксия является наиболее универсальным типовым патологическим процессом и сопровождается не только практически любыми болезненными состояниями организма, но и развивается у здоровых людей при физических нагрузках, а также при нахождении в экстремальных климатических условиях. При нахождении человека в условиях высокогорья, вызванном профессиональной необходимостью, высотная гипоксия является причиной развития горной болезни, которая способна резко снижать трудоспособность, а иногда имеет фатальные последствия. Поэтому является актуальной задача поиска новых антигипоксических средств, позволяющих человеку сохранять трудоспособность в условиях высокогорья.

**Методы исследования.** Катионная часть молекул исследуемых соединений представлена бутандиовым или трансбутеновым эфиром диметил- или диэтилэтанолamina, а анионная – солями кислот цикла Кребса (янтарной, яблочной, альфа-кетоглутаровой, fumarовой). Исследуемые препараты вводили крысам-самцам линии Wistar массой 200-220 г в дозе 25 мг/кг, препараты сравнения – в дозах, эквивалентных средним терапевтическим для человека (пирацетам – 120 мг/кг, триметазидин – 0,5 мг/кг), после растворения в воде для инъекций, внутривенно за 1 ч до гипоксического воздействия. Крысы группы контроля получали эквивалентное количество изотонического раствора. Гипоксическое воздействие создавали подъемом крыс в барокамере на «высоту» 11500 м со скоростью 165 м/с. По достижении критической высоты регистрировали время жизни крыс до появления второго агонального вдоха.

**Результаты.** Ранжирование результатов по степени влияния на устойчивость к гипоксии показало, что наиболее высокую защиту оказывали янтарная соль бутандиового эфира диметиламиноэтанола (+538 % от контроля), пирацетам (+512 %), янтарная соль трансбутенового эфира диэтиламиноэтанола (+387 %), fumarовая соль бутандиового эфира диметиламиноэтанола (+352 %), триметазидин (+350 %), fumarовая соль бутандиового эфира диэтиламиноэтанола (+301 %), fumarовая соль трансбутенового эфира диэтиламиноэтанола (+252 %), кетоглутаровая соль трансбутенового эфира диэтиламиноэтанола (+195 %). Показана антигипоксическая активность исследуемых препаратов, сопоставимая с активностью референс-препаратов пирацетама и триметазида.

**Заключение.** Профилактическое введение исследуемых препаратов обеспечивало защиту мозга животных от гипоксического воздействия, при этом имела место высокая степень индивидуальной вариативности эффекта, зависящая в 43 % от химической структуры препаратов.

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ И ПРОЯВЛЕНИЙ ПТСС У СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В УСЛОВИЯХ СВО

Плотникова Э. П.<sup>1\*</sup>, Тананакина Т. П.<sup>1</sup>, Лысенко Е. А.<sup>1</sup>, Задорожный С. П.<sup>1</sup>, Ларькова И. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Минздрава России,  
г. Луганск, ЛНР

<sup>2</sup>Лаборатория психофизиологического обеспечения ГУ ЛНР «Луганский республиканский центр экстренной  
медицинской помощи и медицины катастроф», г. Луганск, ЛНР

\*e-mail: edivle99@mail.ru

**Введение.** Проживание в зоне СВО на протяжении длительного времени сопровождается воздействием экстремальных травмирующих ситуаций, что приводит к нарушению адаптации организма, а часто и к развитию посттравматического стрессового состояния (ПТСС). Особую динамическую группу, подвергающуюся высокому риску нарушений как соматического, так и психического состояния здоровья. Поэтому потребность в исследовании адаптации студентов к учебным нагрузкам в экстремальных социально-экономических условиях остается актуальной.

**Цель:** оценить взаимосвязь уровня тревожности и проявлений ПТСС у студентов медицинского вуза г. Луганска в условиях СВО.

**Методы.** Проанкетировано 545 студентов 1-6 курсов (19±2,7 лет) из них 408 девушек (Д) и 137 юношей (Ю). Оценивали проявления ПТСС с помощью шкалы оценки влияния травматического события (ШОВТС), шкалы ситуативной и личностной тревожности (СТ и ЛТ) по Спилбергу. Методами описательной статистики оценивали уровни проявления ПТСС, с помощью кросстабуляционных таблиц проводили сравнительный анализ, использовали хи-квадрат Пирсона на базе системы «STATISTICA 10». Уровень достоверности принимали равным или меньше 0,05.

**Результаты.** Средние показатели балльной оценки тестирования составляли для СТ – 42:38/48 и ЛТ – 51:46/57, что соответствует среднему и высокому уровню выраженности тревожности. Суммарная оценка ШОВТС – 29; 14/50

балов. Показатели тревожности и трех субшкал оценки ПТСС у Д были статистически значимо выше ( $p \leq 0,05$ ), чем у Ю. Лиц с высоким уровнем СТ среди Д было 32 % (131Д), а среди юношей 44 % (61 Ю), ЛТ высокого уровня была характерна больше для Д—329 лиц (81 %), чем для Ю—81 лицо (59 %). Что статистически значимо ( $\chi^2: 137,907$ ,  $df=20$ ,  $p=0,0001$ ). Высокий уровень СТ и ЛТ совпадал с высоким уровнем ПТСС у 17 Д (4,1 %) и у 6 Ю (1 %), а со средним—у 59 Д (14,5 %) и у 24 Ю (17,5 %). Корреляционный анализ выраженности СТ, ЛТ и показателей ПТСС показал, что есть взаимозависимость ЛТ и балльной оценки субшкал ПТСС (коэффициент Спирмена—0,42), с СТ корреляционной связи не выявлено.

**Выводы.** В сложных экстремальных условиях СВО у студентов медицинского вуза наблюдаются проявления эмоционального напряжения как у девушек, так и у юношей. Причем, ЛТ высокого уровня чаще встречается у девушек (81 %), чем у юношей (59 %), а СТ наоборот (Д—32 %; Ю—44 %). Развитие проявлений ПТСС среднего и высокого уровня коррелировали с ЛТ.

### **ВИТАМИН D, КАЛЬЦИЙ И ФОСФОР У ЛЫЖНИКОВ-ГОНЩИКОВ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ТРЕНИРОВОЧНОГО ЦИКЛА**

Потолицына Н. Н.\*, Каликова Л. Б., Бойко Е. Р.

*Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар*

\*e-mail: potol\_nata@list.ru

Установлено, что витамин D (VD) играет решающую роль в регуляции гомеостаза кальция и метаболизма костей (Książek et al., 2019). Снижение биодоступности VD может напрямую влиять на мышечную силу и физическую работоспособность, стимулируя синтез белка и увеличение числа мышечных клеток, а также на функцию нервной, иммунной, эндокринной, респираторной, сердечно-сосудистой систем и синтез ряда гормонов (de la Puente Yagüe et al., 2020). Повышение уровня 25(OH)-VD может увеличить выработку анаболических гормонов (Dahlquist et al., 2015) и положительно влияет на аэробную способность и  $VO_2\max$  (Koundourakis et al., 2014). Поэтому целью была оценка у высококвалифицированных лыжников-гонщиков уровня VD, кальция (Ca) и фосфора (P) и поиск их взаимосвязи на различных этапах тренировочного цикла.

Четырехкратно были обследованы лыжники-гонщики (члены сборных команд Республики Коми и России, ЛГ) и офисные работники (ОР): май, сентябрь, январь, март. Уровень метаболитов в венозной крови оценивали иммуноферментным анализом.

В среднем за год доля лиц с пониженным уровнем VD у ЛГ составила 17,5 %, а у ОР—47,1 % от числа обследованных. Максимальные показатели VD у ЛГ выявлены в сентябре, а минимальные—в марте. У ОР динамика витамина практически не менялась в течение года, а доля лиц с гиповитаминозом была выше 37,5 %. Содержание Ca у ЛГ не имело достоверных изменений в течение года, однако в марте произошло существенное снижение данного показателя. У ОР уже в начале исследования (май) уровень Ca был ниже нормы и сохранялся пониженным весь период. Уровень P в течение года в обеих группах значительно не менялся. У ЛГ уровень P достоверно снизился только в марте, в то время как у ОР в январе был показан прирост содержания P с последующим достоверным снижением в марте. Корреляционный анализ исследованных показателей у ЛГ в различные сезоны года показал, что большинство взаимосвязей между ними образовалось в июне и марте.

Таким образом, у лыжников показана более высокая обеспеченность витамином D в течение всего года, по сравнению с населением данного региона. Однако обнаруженный нами в марте значительное снижение уровня VD, и связанных с ними Ca и P может негативно отразиться на успешности выступления в таких важных соревнованиях, как Чемпионат России и Финал Кубка России.

### **ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРЬЯ**

Садыкова Г. С.\*, Джунусова Г. С.\*\*

*Институт горной физиологии и медицины НАН КР, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

\*e-mail: goulnura@mail.ru, \*\*e-mail: aiperi-03@mail.ru

Целью исследования явилось изучение функционального состояния эндокринных комплексов и их связь с хроническим воздействием высокогорных факторов. Исследования проводились на высокогорных жителях Тянь-Шаня (1200м, 2800м, 3600м). Определяли уровень гормонов иммуноферментным методом.

Наблюдаемые в наших исследованиях повышение уровня кортизола у горцев (2800м) может отражать снижение резервных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы и формирование у них хронического состояния либо незавершенной адаптации, либо продолжающейся адаптации к окружающей среде в ряд последовательных поколений. Снижение активности гипофизарно-надпочечниковой системы у высокогорцев (3600м) является следствием суровых погодных условий длительного пребывания, сужающих границы адаптации организма и способствующих экономной и адекватной регуляции.

У жителей обеих высот (2800м и 3600м) относительно нормального уровня гормонов и данных жителей низкогорья (1200м) наблюдается преобладание уровня медиаторной активности гормонов симпато-адреналовой системы, что свидетельствует о повышенной секреции норадреналина и дофамина, со снижением секреции адреналина. По-

вышение уровня норадреналина связано со снижением его метаболизма и резервов, обеспечивающих постоянство катехоламинов, что создает предпосылки для стабильной и длительной работы организма, обеспечивающей адекватное состояние физиологических функций.

Длительное воздействие высокогорной гипоксии вызывает контрастные изменения уровня гормонов щитовидной железы. У горцев (2800м) уровень ТТГ близки к низким значениям нормы, тогда как гормоны щитовидной железы имеют тенденцию к повышению. Повышение уровней Т3 и Т4 при сохранении нормальной концентрации ТТГ или небольшом гипертиреозе способствует адаптации к условиям высокогорья. Обнаруженный у нас повышенный уровень Т4, ТТГ и норадреналина при снижении секреции Т3 (3600м) отражает дополнительную реакцию ГТС на фактор постоянного пребывания в условиях холода в горах.

Выявленный уровень тестостерона у мужчин (3600м) свидетельствует о неблагоприятном воздействии факторов окружающей среды, а сниженный уровень прогестерона (89 %) свидетельствует о снижении эндокринной функции у женщин (2800м), о мобилизации стратегических резервов эндокринной системы. Однако степень снижения функциональной активности половых желез не выходит за границы условных показателей, являющихся отражением резистентности организма.

Особенности эндокринной системы у жителей Тянь-Шаня характеризуются сниженным уровнем организма и экономичностью, что позволяет вести нормальный образ жизни, работать и выполнять тяжелую физическую работу в специфических условиях гор.

### **ПОВЫШЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ АДАПТАЦИЕЙ ЕГО К ГИПОКСИИ СРЕДНЕГОРЬЯ**

Сарайкин Д. А.\*

*ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет», г. Челябинск*

\*e-mail: saraykind@cspu.ru

Адаптация организма к гипоксии отличается от адаптации организма спортсменов к физическим нагрузкам тем, что недостаток кислорода начинал действовать раздражителем хеморецепторов аортально-каротидной зоны и центров дыхания и кровообращения только после возникновения в них гипоксии. Только после возникновения гипоксии включается система доставки кислорода легким (Дигурова, Гушим, 2017; Martin, 2013).

Так, у единоборцев легочная вентиляция увеличилась на 17,50 %, ЖЕЛ–на 29 %, дыхательный коэффициент достоверно увеличился–на 21 %. Рабочий уровень потребления кислорода увеличился–на 15 % ( $p<0,01$ ); потребление кислорода–на 100 г. ткани головного мозга–на 15,71 % ( $p<0,05$ ); потребление кислорода миокардом–на 31 % ( $p<0,01$ ). Одновременно с ростом кислорода растет и образование  $CO_2$ . Высокое содержание  $CO_2$  в артериальной крови у единоборцев повышало способность дыхательного центра поддерживать возбуждение на предельном уровне, тем самым поддерживая гипервентиляцию, с ростом которой возрастает функция сердца, а именно произошло увеличение МОК на 14 %, СОК на 9 %. Уменьшилось также время кровообращения в большом и малом кругах соответственно на 10,8 % и 8,63 %.

Таким образом, формирование устойчивой адаптации к гипоксии у спортсменов сопровождалось экономизацией функций: снижалось время кровотока, скорость оксигенации, повышался индекс тканевой экстракции–на 33 % ( $p<0,05$ ), снижалась легочная вентиляция, а дыхательный коэффициент уменьшился–на 12 % ( $p<0,05$ ). Адаптация к гипоксии среднегорья увеличивает функциональные резервы организма, повышает выносливость, что способствует повышению спортивных результатов.

В спорте высших достижений возникает необходимость поиска путей повышения физиологических возможностей организма спортсменов, а изучение влияние сочетанного действия высотной гипоксии с физической нагрузкой на организм является наиболее эффективным методом адаптации организма спортсмена. Совместное действие на организм гипоксии и физической нагрузки способствует активации всех метаболических процессов и формирование устойчивой адаптации с увеличенной мощностью всех систем (Меерсон, 1986; Сарайкин и соавт., 2012; Paris, 2007; Martin, 2013).

Все вышесказанное подтверждает, что один из эффективных средств тренировки спортсменов является совместное действие на организм гипоксии и физической нагрузки.

### **СИЛОВЫЕ ТРЕНИРОВКИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Сверчков В. В.\*, Быков Е. В.

*Уральский государственный университет физической культуры, г. Челябинск*

\*e-mail: Vadim.sverchkov@yandex.ru

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность сердечно-сосудистых факторов риска, определяемых как наличие трех или более из следующих критериев: увеличение окружности талии (ОТ), повышение уровня триглицеридов в крови, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенное артериальное давление и повышенный уровень глюкозы в крови натощак [Alberti et al., 2009]. Низкий уровень мышечной силы [Lee et al., 2022] и мышечной массы [Moon et al., 2022] связаны с более высокой распро-



страненностью МС. Также известно, что низкий уровень мышечной силы обратно пропорционален z-показателю тяжести МС [Сверчков и соав., 2021], а тяжесть МС приводит к саркопении [Сверчков и соав., 2022]. Исходя из этого, можно предположить, что регулярные силовые нагрузки могут быть одним из средств лечения и профилактики метаболическим нарушений.

Цель: изучить влияние силовых нагрузок различной интенсивности на показатели состава тела и обмена веществ у лиц с МС.

В исследовании приняли участие три группы по 20 нетренированных мужчин с МС: 1-я группа выполняла низкоинтенсивную силовую тренировку в сочетании с ограничением кровотока (НИОК); 2-я группа – высокоинтенсивную силовую тренировку без ограничения кровотока (ВИ); третья группа – низкоинтенсивную силовую тренировку без ограничения кровотока (НИ); всего по 24 тренировки (2 раза в неделю) на протяжении 12 недель. Оценивались: уровень глюкозы, триглицеридов (ТГ), ЛПВП, лактат в плазме, систолическое артериальное давление (САД), z-показатель тяжести метаболического синдрома (тМС), жировая масса (ЖМ), область висцерального жира (ОВЖ), ОТ, мышечно-скелетная масса (МСМ).

До исследования мы не наблюдали статистически значимых различий ( $p > 0.05$ ) между группами. После исследования мы наблюдали статистически значимое снижение показателей глюкозы для групп НИОК ( $p=0,019$ ) и ВИ ( $p=0,042$ ), ТГ для НИОК ( $p=0,001$ ) и ВИ ( $p=0,006$ ), лактата для НИОК ( $p=0,007$ ) и ВИ ( $p=0,006$ ), ОТ для НИОК ( $p=0,0001$ ) и ВИ ( $p=0,0001$ ), САД для НИОК ( $p=0,049$ ) и ВИ ( $p=0,016$ ), z-показателя тМС для НИОК ( $p=0,013$ ) и ВИ ( $p=0,0001$ ), ЖМ для НИОК ( $p=0,037$ ) и ВИ ( $p=0,048$ ), ОВЖ для НИОК ( $p=0,006$ ) и ВИ ( $p=0,0004$ ), а также повышение показателей ЛПВП для НИОК ( $p=0,0001$ ) и ВИ ( $p=0,039$ ), МСМ для НИОК ( $p=0,021$ ) и ВИ ( $p=0,024$ ).

Таким образом, регулярные силовые тренировки способны улучшить показатели обмена веществ у лиц с МС и могут применяться в профилактике и лечении метаболических нарушений.

### **РОЛЬ АЛЛОСТАЗА И АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ В ПРОЦЕССАХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

Севрюкова Г. А.\*, Товмасын Л. А., Файнштейн Д. В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград*

\*e-mail: sevrykova2012@yandex.ru

Неспособность организма на основе наследственно закрепленных физиологических реакций должным образом отвечать на длительное стрессовое воздействие различной природы в конечном итоге приводит к нарушению функций различных органов и систем, кумуляции негативных функциональных изменений, предопределяющих сдвиг границ гомеостатических констант. Устойчивый сдвиг границ гомеостатических констант, формирование «других» индивидуальных пределов («другого» функционального лимита) отождествляется с аллостатической нагрузкой. В первую очередь это касается констант, допускающих некоторое отклонение от гомеостатического предела и имеющих определенное адаптивное значение для других функций. Если гомеостаз отражает постоянство внутренней среды, реостаз, обеспечивает недопущение состояний не совместимых с жизнью, то аллостаз – постоянство изменений внутренней среды. Следует различать формирование клинически обусловленного аллостаза как состояния с множеством устойчивых значений переменных организма и аллостатического процесса – последовательная смена состояний на фоне необоснованной активации симпатической нервной системы и запуска механизмов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси вследствие следовых памятных влияний на фоне хронического стрессового воздействия.

Проведены исследования, в первом случае, функции внешнего дыхания у хронических канюленосителей, имеющих клинически обусловленный аллостаз, с целью апробации модификационной методики с учетом анатомо-физиологических особенностей и функциональных возможностей выполнения дыхательных маневров хроническими канюленосителями. Построены регрессионные уравнения оценки функции внешнего дыхания и сравнения таковых с должными значениями у хронических канюленосителей. Во втором случае – с использованием дистанционных технологий проведен опрос с помощью теста J. L. Wilson, позволяющего опосредованно оценить уровень функционирования надпочечников у молодых людей, выявлены физиологические реакции их организма на фоне холодной пробы и физической нагрузки, выполнен корреляционный анализ с целью получения доказательной базы применения специфического опросника для дифференциальной диагностики адреналового утомления как фактора формирования аллостатической нагрузки и риска снижения адаптационных возможностей у людей молодого возраста.

### **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ СПЕЛЕОКЛИМАТА НА ОРГАНИЗМ ВЗРОСЛОГО ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА**

Семилетова В. А.\*

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж*

\*e-mail: vera2307@mail.ru

Спелеотерапия основана на использовании микроклимата естественных пещер в лечебных целях. На кафедре нормальной физиологии ВГМУ спелеокамера работает с 2006 года, площадь – 14 м<sup>2</sup>. Аэрионный состав воздуха,

измеренный прибором «счетчик аэроионов малогабаритный МАС-1, зав. № 200114»:  $P^-$ –987 е/см<sup>3</sup>,  $P^+$ –834 е/см<sup>3</sup>. Мощность дозы гамма излучений – 14-17 мкР/час.

Целью данной работы являлось изучение специфических и неспецифических механизмов воздействия спелеоклимата на организм взрослого здорового человека.

Исследования проведены с участием 250 студентов 1-2 курса ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, соответствовали этическим стандартам. Изучены изменения ЭЭГ, зВП, пСМР, ЭКГ, РЕО, КПр, параметров дыхания, крови (уровень кортизола и ионов  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ ); общего анализа мочи, содержания ионов  $Ca^{2+}$  и  $Cl^-$ , рН в слюне; психологического состояния. Проанализированы данные литературы о влиянии спелеоклимата на иммунную систему человека (Жоголева, 2010) и на вегетативный статус (Горбатенко, 2012).

Проведенные исследования показали, что воздействие спелеоклимата на организм взрослого здорового человека запускает специфические и неспецифические реакции организма на увеличение уровня ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  (сильвинит –  $(nNaCl+nKCl)$ ). Неспецифическая реакция начинается с влияния  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  на хеморецепторы, состоит в активизации САС и проявляется увеличением липолиза, катаболизма белков и пр. под влиянием кортизола; изменением КР, КПр, дыхания, РЕО; запуском иммунных реакций, происходит восстановление вегетативного баланса. Изменения укладываются в концепцию адаптационной теории Селье. Специфические механизмы реализуются через воздействие ионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$  на ткани организма и увеличение количества  $Na^+$  и снижении и выведении из организма  $Ca^{2+}$ ; в увеличении длительности проведения сенсорного сигнала и снижении времени на его первичную обработку; в увеличении синхронизации нейронов головного мозга; увеличении времени пСМР. Из-за наложения специфических и неспецифических ответов наблюдаются неоднозначные реакции сердечно-сосудистой системы. А под влиянием снижения уровня кальция, – нарушения ритма сердца, торможение проведения в ЦНС.

Таким образом, воздействие спелеоклимата увеличивает функциональные резервы здорового организма, улучшает самочувствие и является в целом положительным для здоровья человека. Но «физиологическая цена» этого эффекта должна учитываться при назначении спелеотерапии лицам с нарушением сердечного ритма, проблемами с ОДС и нарушениями ЦНС.

#### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ К ХОЛОДОВОМУ СТРЕССУ В ПРИСУТСТВИИ ПОЛИСАХАРИДОВ**

Сергушкина М. И.<sup>1,2,\*</sup>, Полежаева Т. В.<sup>1</sup>, Зайцева О. О.<sup>1</sup>, Соломина О. Н.<sup>1</sup>, Худяков А. Н.<sup>1</sup>, Попыванов Д. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар*

<sup>2</sup> *Федеральный аграрный научный центр Северо-Востока, имени Н. В. Рудницкого, г. Киров*

\*e-mail: mara.kovalkova@mail.ru

В настоящее время ученые проявляют выраженный интерес к проблеме сохранения биологических объектов вне организма человека и животных. Ведущая роль в повреждении клетки при охлаждении принадлежит структурно-функциональным изменениям цитоплазматических мембран и мембран органелл. Используемые в настоящее время криопротекторы представляют собой цитотоксичные органические растворители, которые необходимо удалять после оттаивания биообъекта. Перспективным представляется введение в состав криозащитных сред полисахаридов, которые обладают высокой биологической активностью и биосовместимостью. Цель данного исследования: изучить физиологическую устойчивость лейкоцитов к холодному стрессу в присутствии полисахаридов. В работе использованы полисахариды растений и грибов, классические криопротекторы проникающего действия (глицерин, ДМСО, ДМАЦ, 1,2-пропандиол), лейкоцитные концентраты клеток (ЛК). С помощью криоскопического метода проведен анализ влияния полисахаридов на изменения температуры замерзания водных растворов криопротекторов и клеточной среды. Для изучения изменений структурно-функционального состояния лейкоцитов до и после воздействия отрицательных температур ( $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  и  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) под защитой криозащитных растворов использовали методы световой микроскопии, а именно: оценивали общее количество лейкоцитов в камере Горяева, целостность клеточной мембраны, степень криоустойчивости различных популяций лейкоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов. Установлено, что полисахариды смещают температуру замерзания в область более отрицательных значений только водного раствора глицерина или в область более положительных значений в клеточной среде с глицерином. Установлено, что все показатели физиологической устойчивости ЛК при воздействии отрицательных температур  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  и  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 суток в среде глицерина с добавлением одного из полисахаридов были выше ( $p < 0.05$ ), чем в среде одного глицерина. Таким образом, комбинирование глицерина с полисахаридом в среде лейкоцитов при их замораживании до  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  или  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  повышает их физиологическую устойчивость к холодному стрессу.

#### **ВЛИЯНИЕ ШИРОТНОГО ФАКТОРА НА ОРГАНИЗМ ЛЫЖНИКОВ НА СЕВЕРЕ**

Солонин Ю. Г.\*, Бойко Е. Р., Гарнов И. О., Логинова Т. П., Марков А. Л., Черных А. А.

*Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар*

\*e-mail: solonin@physiol.komisc.ru

**Введение.** В последние годы в литературе проявляется интерес к изучению влияния географической широты на организм человека [Солонин, 2019]. Цель настоящей работы – изучить особенности физической работоспособности

и кардиореспираторной системы у высокоотренированных лыжников, проживающих на разных широтах Европейского Севера.

**Методы исследования.** Были обследованы лыжники-гонщики мужского пола в возрасте от 15 до 21 года, члены сборной команды Республики Коми: 22 «южанина» (61–62° с.ш.) и 20 «северян». (65–66° с.ш.). Протокол обследования одобрен локальным комитетом по биоэтике при Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН. Спортсмены были протестированы нагрузками до отказа на велоэргометре с помощью системы «Охусон Pro» (Германия) с регистрацией и расчетом кардиореспираторных показателей.

**Результаты.** При стандартной физической нагрузке (200 Вт) у «северян» по сравнению с «южанами» статистически значимо выше ЧСС (в среднем на 10 уд/мин), СД (в среднем на 9 мм рт.ст.) и статистически значимо ниже КП (в среднем на 1,9 мл/уд). На последней минуте нагрузки до отказа у «северян» по сравнению с «южанами» статистически значимо меньше время выполнения теста на велоэргометре (в среднем на 2,2 мин), достигнутая мощность работы (в среднем на 46 Вт), МОД (в среднем на 43 л), ЧД (в среднем на 12,2 цикла в минуту), ПК (в среднем на 779 мл/мин), ЭТ (в среднем на 4061 кал/мин), КП (в среднем на 3,2 мл/уд), ДЭ (в среднем на 3,9 ед.), МПК (в среднем на 787 мл/мин), МПК/кг (в среднем на 8,3 мл/мин\*кг), МОД/мощность (в среднем на 0,07 л/Вт), ПК при ПАНО (в среднем на 871 мл/мин), нагрузка при ПАНО (в среднем на 49 Вт). В то же время у них статистически значимо выше отношение ЧСС/мощность (в среднем на 0,07 уд/Вт) и отношение СД/мощность (в среднем на 0,07 мм/Вт). В целом у «северян» ниже аэробный и анаэробный потолки, но выше «пульсовая» и «прессорная стоимость» единицы мощности работы.

**Заключение.** У «южан» при максимальной нагрузке до отказа преобладает респираторный тип адаптации, направленный на расходование резервов в системе внешнего дыхания, а у «северян» на первое место выступает циркуляторный тип адаптации с усиленным расходованием резервов в системе центральной гемодинамики. Таким образом, широтный фактор проявляет свое негативное влияние и на организм высокоотренированных лыжников при продвижении к полюсу всего на 4 градуса географической широты (около 600 км).

*Финансовая поддержка: тема FUUU-2022-0063, рег. № 1021051201877-3.*

## ЭВОЛЮЦИОННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОДВИЖЕНИЯ НОМО SAPIENS В ВЫСОКИЕ ШИРОТЫ

Спивак И. М.\*, Глушаков Р. И., Шаповалов П. А., Спивак Д. Л.

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия МО РФ, г. Санкт-Петербург

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

<sup>3</sup>Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: irina\_spivak@hotmail.com

Адаптация к высоким широтам давно привлекает исследователей. Описаны гены, отдельные аллели которых характерны для аборигенных народов высоких широт – алеутов, коряков, эвенков, чукчей, ханты и др. Определенные генотипы появились приблизительно 3–4 тысячи лет назад, когда происходило оформление этих популяций в отдельные народности. В то же время, идет поиск генов, варианты которых появились значительно раньше при продвижении древних Homo sapiens на север или их адаптации к похолоданию (Chouchani et al., 2019). В настоящее время появились доказательства участия в этих процессах гена альфа-актинина-3, который ранее рассматривался в основном изучающими спортивный потенциал атлетов. Выяснилось, что один из полиморфных вариантов гена ACTN3 (X-аллель) связан с повышенной холодоустойчивостью, и появился в популяции человека 30–10 тыс. лет назад при продвижении человечества в высокие широты (Wyckelsma et al., 2021). В рамках изучения психологической адаптации людей, работающих в Арктике по сравнению с теми, кто выполняет такую же работу в средней полосе РФ нами было показано, что в Арктике задействование креативности наблюдается в первую очередь у людей с генотипом RR, то есть с обычной холодоустойчивостью. Также именно при этом генотипе снижено задействования стратегии дистанцирования (отвлечения от важности ситуации), то есть наши респонденты более озабочены своим положением, чем в среднем по популяции, и активнее ищут пути приспособления к сложным северным условиям. Носители генотипа XX, напротив, легко дистанцируются от проблем. Вероятно, эволюционно адаптация к высоким широтам шла двумя независимыми путями – или за счет появления холодоустойчивых генетических вариантов, или за счет задействования креативных способностей. Естественно, проявление этих психологических особенностей достоверно выражено в условиях Арктики, и почти не выражено в нормальных климатических условиях средней полосы РФ.

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 20-013-00121 А.*

**АССОЦИАЦИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ С ПРОИНСУЛИНОМ  
У АБОРИГЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РФ**

Стрелкова А. В.\*, Бичкаева Ф. А., Власова О. С.

*ФГБУН «Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики  
имени академика Н. П. Лаврова» УрО РАН, г. Архангельск*

\*e-mail: al.strelkova@yandex.ru

Появление у коренных жителей Арктики не свойственных им ранее ожирения и гипергликемии актуализировало изучение функции  $\beta$ -клетки и чувствительности к инсулину (Инс) в популяции долгое время характеризовавшейся минимизацией углеводного обмена. Целью работы явилась оценка взаимосвязи инсулинорезистентности (IR НОМА), проинсулина (ПроИ) и доли ПроИ к Инс у аборигенов АЗ РФ.

**Методы:** исследование проведено в весенне-зимний период с участием 362 практически здоровых аборигенов от 22 до 60 лет: 85 (49 % муж.) кочующих (КА) и 277 (25 % муж.) оседлых (ОА), сопоставимых по возрасту (42 [29-50] и 43 [33-51] лет) и ИМТ (26.5 [3.4-29.2] и 26.8 [23.2-30.8] кг/м<sup>2</sup>). Критерий исключения – СД и иные эндокринопатии в анамнезе, обострение хронических заболеваний. Методом ИФА наборами «DRG Instruments GmbH» определяли содержание ПроИ (0.7-4.3 пмоль/л), Инс (2.1-25 мкЕд/мл); наборами «Chronolab AG» – глюкозы. Рассчитывали долю ПроИ от Инс и индекс НОМА ( $> 2.0$  усл.ед. – наличие IR (Matthews, 2008)). Статистический анализ выполнен в программе StatTech v. 3.1.6.: рассчитаны  $M_e [Q_{1-3}]$ , применен U-критерий Манна-Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, линейный регрессионный анализ с пошаговым включением, зависимой переменной IR НОМА; независимыми: ИМТ, пол, возраст, образ жизни, ПроИ, доля ПроИ от Инс в ln-трансформированном виде.

**Результаты:** величина IR НОМА составила 1.28 [0.7-2.4] у КА и 1.9 [0.96-2.9] у ОА,  $p=0.005$ ; шансы наличия IR у ОА выше в 2 раза, в сравнении с КА (95 % ДИ: 1.3-3.6). Уровень ПроИ и доля ПроИ от Инс значимо выше ( $p < 0.001$ ) у КА: 2.8 [1.7-4.8], 46 [16-100]% относительно ОА 1.7 [0.5-2.7], 16 [4.6-51]%, а Инс, наоборот, 8.5 [4.8-13.5] у ОА и 6.0 [3.5-11.8] у КА,  $p=0.004$ . Независимыми положительными предикторами IR НОМА явились пол (муж.,  $\beta = 0.05$ ,  $p=0.01$ ), уровень ПроИ ( $\beta = 1.08$ ,  $p < 0.001$ ), отрицательным – доля ПроИ от Инс ( $\beta = -1.09$ ,  $p < 0.001$ ). Модель характеризовалась сильной связью  $r_{xy} = 0.980$ ,  $p < 0.001$  и объяснила 96 % дисперсии IR НОМА в исследуемой популяции.

**Заключение:** положительный вклад ПроИ в IR у аборигенов закономерен и свидетельствует о возможностях  $\beta$ -клетки к синтезу прогормона при повышении потребности в Инс. Отрицательная ассоциация доли ПроИ от Инс с IR, по нашему мнению, является проявлением эндоплазматического стресса  $\beta$ -клетки (Титов, 2014), при котором включается синтез белков «теплового шока» – шаперонов ускоряющих фолдинг Инс при повышении потребности в нем вне зависимости от образа жизни, но в 2 раза чаще у ОА.

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ЖИТЕЛЕЙ-  
СЕВЕРЯН ЮНОШЕСКОГО, ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

Суханова А. А.\*, Алёшина О. О.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика»  
Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Магадан*

\*e-mail: andreeva.11.03.999@gmail.com

Известно, что система кровообращения служит маркером характера адаптационных процессов в организме и одной из первых сигнализирует о состояниях напряжения, истощения и патологии. Уровень артериального давления относится к основным индикаторам функционального состояния сердечно-сосудистой системы, а поддержание его оптимальной величины обеспечивается сложной совокупностью нейрогуморальных процессов, объединенных сетью взаимосвязей, оценка индивидуального вклада которых в общую структуру регуляторных механизмов весьма затруднена. По данным литературы, жители Севера страдают артериальной гипертензией чаще, а в более молодом возрасте, она протекает более тяжело, чем в средних широтах. Повышение артериального давления на Севере можно рассматривать, прежде всего, как неэффективную адаптивную реакцию организма на воздействие экстремальных климатогеографических факторов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что уже в группе юношей отмечается достаточная степень напряжения в работе сердечно-сосудистой системы, что проявляется значительным процентом доли лиц с высоким артериальным давлением и артериальной гипертензий по систолическому артериальному давлению. Тогда как в ряду от групп юношей к группе мужчин пожилого возраста отмечается снижение степени напряжения по систолическому артериальному давлению с одновременным нарастанием доли лиц с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией по диастолическому артериальному давлению. Показано, что напряжения в работе сердечно-сосудистой системы в различных возрастных группах жителей-северян, начиная с юношеского периода онтогенеза с достаточным возрастанием к группе мужчин пожилого возраста.

Необходимо подчеркнуть, что полученные данные могут являться базой для формирования превентивных мер, направленных на повышение уровня здоровья, продолжительности и качества жизни, а также увеличения периода

активного долголетия населения в экстремальных условиях Севера.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-20001.*

### **ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ДЛИТЕЛЬНО ПРОЖИВАВШИХ В ЗОНЕ ВОЕННЫХ ДЕЙСТВИЙ**

Фабрикант И. М., Боташева Т. Л.\* , Фабрикант А. Д., Заводнов О. П., Железнякова Е. В.

*Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Ростов-на Дону*

\*e-mail: t\_botasheva@mail.ru

**Введение.** На фоне хронической опасности для здоровья и жизни у беженцев, длительно проживавших на территориях, где постоянно ведутся военные действия, формируется посттравматический синдром, существенно влияющий на адаптивные процессы в женском организме. Анализ вегетативной регуляции сердечного ритма (ВРСР) позволяет определять характер адаптивности, поскольку сердце является индикатором адапционных реакций на любые виды внешних воздействий. Доказано, что на характер адаптивных реакций женского организма в значительной степени влияет латеральный фенотип женского организма.

**Цель.** Изучение особенностей вегетативной регуляции сердечного ритма у женщин в репродуктивном и пре- и постменопаузальном периодах, длительно проживавших в условиях военных действий, в зависимости от характера латерального поведенческого профиля асимметрий.

**Методы.** Обследованы 967 женщин-беженцев (территория ДНР и ЛНР) в возрасте от 31 до 60 лет, из которых, в зависимости от возраста, сформированы группы репродуктивного, пре и постменопаузального возрастов (классификация Сметник, 2006), которые соответствовали второму этапу зрелости и пожилому периоду онтогенеза (Хрипкова, 1990), проживавших в зоне военных действий не менее 8 лет. Обработка кардиоинтервалограмм осуществлялась с помощью программы «Эским-6» и аппарата «Варикард 2.5.1., Рязань). Для определения характера латерального поведенческого профиля асимметрий использован модифицированный тест Аннет.

**Результаты.** В репродуктивном периоде у женщин с правым ЛППА в 76,2 % случаев преобладал автономный (парасимпатический) трофотропный контур ВРСР. При левом ЛППА в 68,5 % случаев доминировал центральный (симпатический) энергозатратный контур регуляции. В пременопаузальном периоде у женщин с правым ЛППА отмечалось напряжение механизмов вегетативной регуляции, что выражалось в снижении показателей суммарной мощности спектра вариабельности сердечного ритма и преобладании центрального контура ВРСР. У амбидекстров преобладал автономный контур регуляции. В постменопаузе, преимущественно при левом ЛППА, отмечалась высокая напряженность ВРСР.

**Заключение.** Женщины-беженцы с правым и левым ЛППА в пременопаузе, а также с левым ЛППА в постменопаузе в связи с пониженной активностью вазомоторных центров составляют группу риска по развитию сердечно-сосудистой патологии, на что указывают низкие значения низкочастотного компонента спектра вариабельности сердечного ритма. Это имеет важное значение для разработки системы профилактических мероприятий.

### **ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ БЕЗОПАСНОГО АРКТИЧЕСКОГО ТУРИЗМА**

Чистова В. В.\* , Лакомкина А. С.

*Сургутский государственный педагогический университет, г. Сургут*

\*e-mail: chistova\_victoria@mail.ru

**Цель:** оценить функциональное состояние туристов на арктической территории для разработки СНЕСCRUP с целью предупреждения развития неотложных состояний на маршруте.

**Методы.** Обследовано 74 туриста на арктической территории Кенозерского национального парка до и после завершения маршрута. Комплексное обследование включало кардиоритмографию (КРГ) с активной ортопробой (АОП); простую зрительно-моторную реакцию (ПЗМР); измерение периферического и центрального систолического аортального давления (цСАД); многоуровневый личностный опросник «Адаптивность», опросник «Самооценка тревожности, фрустрированности, агрессивности и ригидности».

**Результаты.** После завершения маршрута по данным КРГ с АОП частота хорошего текущего функционального состояния снизилась с 40 до 20 %, удовлетворительного с 40 до 20 %, при этом частота значительно сниженного ТФС увеличилась с 20 до 60 %; увеличилось число лиц со сниженными адаптационными резервами с 30 до 70 %. Выявлено повышение доли туристов со значительным снижением уровня функционирования физиологической системы (УФФС) с 15 до 40 %, умеренным снижением УФФС с 20 до 60 %, лиц с нормальным уровнем УФФС не зарегистрировано. Повышение цСАД выше половозрастной нормы зарегистрировано в начале маршрута в 45 %, после завершения маршрута в 72 %. После завершения маршрута отмечено снижение скорости ПЗМР, устойчивости реакции, уровня функциональных возможностей, интегрального показателя работоспособности; увеличилось чис-

ло туристов с низким личностным адаптационным потенциалом с 20 до 60 %. Следует отметить, что тревожность в начале маршрута выявлена в 65 % случаев, после завершения маршрута в 50 %, фрустрированность в 30 и 50 % соответственно. После завершения маршрута ригидность увеличилась с 30 до 50 %, агрессивность возросла с 10 до 60 %. Для выявления функциональных предикторов снижения адаптации арктических туристов проведен многофакторный регрессионный анализ и определен интегративный индекс функционального состояния организма.

**Выводы.** Функциональными предикторами снижения адаптации туристов при пребывании на Арктических территориях являются повышение цСАД; LF/HF; снижение интегрального показателя работоспособности, повышение уровня тревожности и показатель дезадаптационного нарушения.

*Финансовая поддержка: грант № 17897ГУ/2022 от 20.05.2022.*

#### **МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-ГИПОКСИИ КРЫСЯТ ДЛЯ ПОИСКА МЕТАБОЛОМНЫХ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Шевцова Ю. А., Эльдаров Ч. М., Горюнов К. В., Чаговец В. В., Стародубцева Н. Л., Ионов О. В., Силачев Д. Н. \*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва*

\*e-mail: silachevdn@genebee.msu.ru

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) вследствие перенесённой интранатальной гипоксии остаётся одной из важных проблем неонатологии и педиатрии. Несмотря на наличие множества клиничко-лабораторных методов исследований определение степени тяжести гипоксии при диагностике ГИЭ, специфического теста способного подтвердить или исключить ГИЭ не существует. Терапевтическая гипотермия является доказанным, эффективным методом лечения ГИЭ, улучшая выживаемость и долгосрочный прогноз у детей, и требует быстрой диагностики данной патологии. Могут быть применимы подходы по диагностике метаболических изменений в крови или сухих пятен крови с использованием хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС), имеющих высокий диагностический потенциал. Однако, данная научная задача по поиску метаболических маркеров развития ГИЭ осложняется небольшим количеством пациентов с данной нозологией, влиянием асфиксии на другие органы и системы помимо головного мозга, что находит отражение в изменении интегрального метаболического профиля плазмы крови. В этой связи использование животных моделей является предпочтительным подходом для поисков маркеров повреждения головного мозга.

Исследование проводилось на крысиной модели ГИЭ, методом перерезания общей сонной артерии и 2х ч системной гипоксии. Для выявления низкомолекулярных маркеров ГИЭ, отбирали плазму крови и готовили сухие мазки через 6 ч после индукции ГИЭ для последующего анализа методом ВЭЖХ-МС. Для опытной и контрольной групп животных были получены профили липидов в сухих пятнах крови, а также в плазме. Многомерный статистический анализ показал четкое разделение групп животных в обоих случаях. С помощью одномерной статистики были отобраны те молекулярные ионы, концентрация которых статистически значимо изменялась между группами. Для этих ионов была проведена первоначальная идентификация с помощью баз данных метаболитов HMDB и LIPID MAPS. Затем были проанализированы возможные метаболические пути, которые составляют наиболее изменяющиеся метаболиты. Анализ сухих пятен выявил пониженную концентрацию ряда фосфатидилхолинов и лизофосфатидилхолинов, а также диглицеридов, в то время как триглицериды и моноацилглицеролы были повышены в 2-7 раз. Наиболее вовлеченными метаболическими путями являлись: метаболизм глицерофосфолипидов и сфинголипидов, а также путь биосинтеза стероидных гормонов. Анализ плазмы крови выявил снижение метаболитов практически всех классов и коррелировал с анализом сухих пятен. Помимо этого, были выявлены пути метаболизма фенилаланина и тирозина, а также линолевой кислоты. Таким образом, наше исследование выявило ряд потенциальных липидных биомаркеров ГИЭ. Представляется интересным дальнейшее таргетное количественное исследование выявленных маркеров.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-15-00454.*

## Симпозиум Физиология эндокринной и нейроэндокринной систем в норме и при патологии

(Симпозиум проводится при поддержке НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология–персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” из средств гранта в форме субсидии по соглашению № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г.).

### СПОСОБНОСТЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 (FGF21) НОРМАЛИЗОВАТЬ УГЛЕВОДНО-ЖИРОВОЙ ОБМЕН ПРИ ОЖИРЕНИИ ЗАВИСИТ ОТ ПОЛА

Бажан Н. М.\*

Институт цитологии и генетики СО РАН г. Новосибирск

\*e-mail: bazhan-nm@yandex.ru

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21), гормон, который печень секретирует в кровь в ответ на метаболические стрессы, в частности, при ожирении. При ожирении у людей и в моделях ожирения у мышей экзогенный FGF21 снижает вес тела, уровень инсулина и глюкозы в крови, усиливает чувствительность к инсулину. В связи с этим его рассматривают как основу для создания антидиабетических лекарств (Jackson et al., 2015). Однако практически все исследования эффектов FGF21 были выполнены на самцах. В рамках обзорного доклада будут описаны половые различия в фармакологическом действии FGF21 на углеводно-жировой обмен при ожирении.

Обзор основывается на результатах, полученных в нашей лаборатории, которые впервые показали, что фармакологическое действие FGF21 зависит от пола. Исследования проводили на мышах с ожирением различной этиологии. В первой модели ожирение было вызвано высокожирной диетой (ВЖД), во второй – диетой кафетерия (высокое содержание жиров и углеводов) и в третьей – мутацией *Agouti yellow* ( $A^y$ ), оно развивается при потреблении стандартного корма. Мышам с ожирением вводили рекомбинантный мышинный FGF21. Оценивали весовые характеристики, гормонально-метаболический профиль крови, толерантность к глюкозе, экспрессию генов, регулирующих метаболизм в печени, мышцах, жире и гипоталамусе и в том числе *Fgf21*, *Klb* (ко-рецептор FGF21).

У самцов, вне зависимости от типа ожирения, введение FGF21 оказывает катаболическое и антидиабетическое влияние, что полностью соответствует результатам других авторов (Kharitononkov et al., 2005; Camporez et al., 2013). Ответ самок на введение FGF21 зависит от модели ожирения. Только при ожирении, вызванном ВЖД, у самок, также, как и у самцов, FGF21 снижает массу жира, уровни холестерина, глюкозы и инсулина в крови (Makarova et al., 2021a). При ожирении, вызванном диетой кафетерия, введение FGF21 снижает у самок вес тела, но, в отличие от самцов, не оказывает антидиабетического влияния (Bazhan et al., 2023). У самок с генетическим ожирением введение FGF21 оказывает скорее неблагоприятное действие: повышает потребление пищи и накопление жира в печени (Makarova et al., 2021b). Существование половых различий в фармакологических эффектах FGF21 настоятельно требует изучения молекулярно-физиологических механизмов взаимодействия FGF21 и факторов, связанных с полом, для оценки возможности применения лекарств, созданных на основе FGF21, для лечения метаболических расстройств у женщин.

Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00093.

### ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗРАСТНЫХ ЭНДОКРИННЫХ ДИСФУНКЦИЙ У ПРИМАТОВ

Гончарова Н. Д.\*

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи

\*e-mail: ndgoncharova@mail.ru

Проблема индивидуальных особенностей возрастных изменений эндокринных функций актуальна как базовый компонент персонализированного подхода к прогнозированию и лечению возрастной патологии. Целью исследования явилось изучение особенностей возрастных дисфункций гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС), гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы (ГГТС) и островкового аппарата поджелудочной железы (ОАПЖ) у индивидов с повышенной тревожностью и депрессивно-подобным состоянием на трансляционной модели лабораторных приматов. В экспериментах по моделированию острого стрессового воздействия (2-ч нежесткая иммобилизация, ОСВ) и проведению тестов для оценки функции ГГАС, ГГТС и ОАПЖ использовали молодых половозрелых и старых самок макак-резус с контрольным стандартным (SB) и с тревожным и депрессивно-подобным (DAB) поведением.

Выявлено преимущественно отсутствие различий в функционировании ГГАС, ГГТС и ОАПЖ у молодых животных с DAB и SB в базальных условиях. В тоже время выраженные различия в функционировании данных систем выявлялись у этих групп животных при старении. Так, в то время как у старых животных с SB в ответ на ОСВ реакция АКТГ была существенно ниже, чем у молодых животных с SB и старых животных с DAB, реакция АКТГ на ОСВ при старении у животных с DAB, наоборот, увеличивалась; при этом реакция кортизола (КОРТ) была су-

шественно ниже, чем у животных с СВ, но соотношение молярных концентраций КОРТ/DHEAS, наоборот, выше. У старых животных с ДАВ сглаживался циркадианный профиль КОРТ и повышалась резистентность ГГАС к флудрокортизону, что сопровождалось повышением базальной активности ГГАС в 18.00-22.00. Наряду с формированием гиперкортизолемии у животных с ДАВ при старении существенно повышались уровни свободного тироксина (Т4) в базальных условиях и в ответ на введение тиролиберина, по-видимому, вследствие первичных возрастных повреждений тиреоидной функции. Выявлена сопряженная с возрастом зависимость секреции Т4 от индекса массы тела: положительная для молодых животных и отрицательная для старых животных. Возрастные изменения функции ОАПЖ также различались у животных с ДАВ и СВ. У старых животных с ДАВ с избыточной массой тела помимо возрастания резистентности тканей к инсулину отмечалось ослабление компенсаторной секреции инсулина, сопровождающееся повышением уровня глюкозы в базальных условиях и при нагрузке глюкозой и изменениями в липидном обмене. Таким образом, при старении у приматов с ДАВ формируются выраженные эндокринные дисфункции, способствующие развитию возрастных заболеваний.

### **ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ГЛЮКОЗЫ НА ПРОВСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВАЦИЮ АСТРОЦИТОВ: РОЛЬ ПАННЕКСИНА 1**

Горбачева Л. Р.<sup>1,2\*</sup>, Галков М. Д.<sup>1</sup>, Савинкова И. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: gorbi67@mail.ru

Сахарный диабет (СД) в настоящее время имеет все признаки заболевания с эпидемиологическим характером распространения. В 2017 году в мире зарегистрировано 425 млн. больных диабетом и по прогнозам к 2045 году этот показатель увеличится на 48 % до 629 млн. чел. (Атлас диабета IDF, 2017). В структуре летальности у больных СД основное место занимает инфаркт миокарда (55 %) и инсульт (29 %). Одним из основных повреждающих факторов при СД выступает стойкое повышение уровня глюкозы. СД можно рассматривать как один из основных факторов риска развития инсульта, т.к. вызванная им дисфункция эндотелия является причиной сосудистых заболеваний. В этой связи, несомненно, что понимание и поиск путей коррекции поражений тканей, в первую очередь, мозговой ткани и мозга в целом, на фоне СД делает актуальным исследование механизмов активации астроцитов в условиях гипергликемии.

В связи с этим, целью настоящей работы было изучение влияния глюкозы в среде культивирования на липополисахарид-вызванную активацию астроцитов в культуре.

Исследования проведены на астроцитах коры больших полушарий, выделенных из мозга новорожденных мышей дикого типа (C57BL/6J) и с нокаутом гена паннексина 1. Для культивирования клеток использовали среду ДМЕМ (ПанЭко) двух типов: с содержанием глюкозы 1 г/л и 4,5 г/л, с добавлением 10 % бычьей сыворотки. Оценку уровня пролиферации осуществляли с помощью МТТ-теста, секрецию NO, бета-гексозаминазы и IL-6 проводили с помощью реактива Грисса, фермент-субстратной реакции и иммуноферментным анализом, соответственно.

Установлено, что повышенный уровень глюкозы в среде культивирования потенцирует пролиферацию первичной культуры астроцитов. При этом, аппликация липополисахарида (ЛПС) на клетки в возрастающих концентрациях приводила к дозозависимому снижению пролиферации клеток, которое было менее выражено в отсутствие белка паннексина 1. Интересно, что ЛПС-вызванная секреция астроцитов была снижена в условиях высокого содержания глюкозы в среде культивирования. Нами обнаружено, что тромбин-вызванная активация астроцитов демонстрирует эффекты, сходные с влиянием глюкозы 4,5 г/л на первичную культуру астроцитов.

Таким образом, повышенный уровень глюкозы потенцирует как пролиферацию, так и фоновую секреторную активность культивируемых первичных астроцитов, а нокаут гена белка паннексина 1 снижает такое влияние глюкозы на астроциты.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00848.*

### **КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНА АСПРОСИНА**

Зинчук В. В.\*, Билецкая Е. С., Володина А. А.

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь*

\*e-mail: zinchuk@grsmu.by

В жировой ткани происходит синтез существенного количества соединений, которые способны воздействовать на функцию эндотелия, такие как адипокины, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-6. Среди адипокинов недавно открыт новый гормон аспросин, который играет существенную роль в развитии ряда метаболических расстройств, в частности, связанных с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа. Необходимы исследования для изучения патогенетических механизмов нарушений синтеза аспросина при ожирении, что позволит улучшить состояние сердечно-сосудистой системы. Цель данного исследования – оценить кислородзависимые аспекты механизмов действия гормона аспросина.



Определялись показатели липидного и углеводного обмена, а также кислородтранспортной функции крови и концентрация в ней газотрансмиттеров монооксида азота, сероводорода и аспросина у мужчин с различным индексом массы тела. Установлена более высокая концентрация аспросина у лиц с повышенным значением индекса массы тела и ожирением I степени. При повышенной концентрации аспросина отмечается снижение основных показателей оксигенации крови и рост сродства гемоглобина к кислороду. Выявлено увеличение монооксида азота и снижение сероводорода при высокой концентрации аспросина, что может иметь значение для формирования механизмов транспорта кислорода кровью. Несоответствие уровней про- и противовоспалительных адипокинов является одним из пусковых механизмов, влияющих на снижение функциональных возможностей кардиореспираторной системы (Венгржиновская и соавт., 2022). Состояние системы микроциркуляции зависит как от статуса сосуда, так и от реологических свойств крови, функциональных свойств гемоглобина, что важно для обеспечения необходимого уровня метаболизма тканей (Голубева, 2018), в частности, образование аспросина меняет функционирование системы газотрансмиттеров.

Таким образом, при избыточной массе тела и при ожирении I степени концентрация нитрат/нитритов возрастает, а уровень сероводорода снижается, что влияет на кислородзависимые механизмы организма, реализуемые при участии гормона аспросина.

*Работа выполнена в рамках проекта № 20210366.*

### МЕЛАТОНИН: ЭКСТРАПИНЕАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ, РОЛЬ В МЕХАНИЗМАХ СТАРЕНИЯ

Кветной И. М.<sup>1,2\*</sup>, Пальцев М. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

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

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

**Введение.** Мелатонин (МТ), обнаруженный в 1958 году в пинеальной железе (ПЖ), является ключевым регулятором биологических ритмов. При старении снижается уровень МТ в организме, что негативно отражается на функциях жизненно важных органов и систем. Роль экстрапинеальной продукции МТ изучена недостаточно, что ограничивает понимание роли гормона в регуляции жизнедеятельности организма в норме и при патологии.

**Методы исследования.** Изучение экстрапинеальных МТ-продуцирующих клеток в образцах органов и тканей человека проводилось иммуногистохимическим и морфометрическим методами. Изучение секреции МТ проводилось радиоиммунологическим методом. Результаты подвергались статистической обработке.

**Результаты.** ПЖ не является исключительным органом синтеза МТ. Экстрапинеальные МТ-продуцирующие клетки обнаружены в желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах. Также показан активный синтез МТ в неэндокринных клетках – тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах. Выявлено, что при общем снижении МТ при старении секреция экстрапинеального МТ остается стабильной до 60 лет, после чего тоже начинает снижаться, но медленнее, чем уровень пинеального МТ. При опухолевом процессе секреция МТ изменяется и зависит от органной локализации опухоли, степени ее дифференцировки и прогрессии. Уровень секреции МТ прогрессивно снижается при увеличении размеров опухоли и метастазировании. Обнаружена отрицательная связь между продукцией МТ и экспрессией β-амилоида и тау-протеина в слизистой оболочке желудка, что свидетельствует о протекторной роли экстрапинеального МТ при развитии нейродегенеративных процессов.

**Заключение.** Широкое распространение в организме и изменения синтеза и секреции МТ в процессе старения, опухолевом росте и других патологических процессах отражает его ключевую роль как межклеточного нейроэндокринного регулятора многих сложных и взаимосвязанных биологических процессов.

### КОМПОНЕНТЫ МЕТАФЛАММАСОМ: РОЛЬ ПРИ СТАРЕНИИ

Комлева Ю. К.<sup>1\*</sup>, Хилажева Е. Д.<sup>1,2</sup>, Панина Ю. А.<sup>1,2</sup>, Белозор О. С.<sup>1,2</sup>, Мосягина А. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт патофизиологии и молекулярной медицины, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск

\*e-mail: yuliakomleva@mail.ru

Между иммунным ответом и метаболизмом существует много уровней эволюционно сохраненных взаимодей-

ствий (Hotamisligil, 2017). Исследования показывают, что хроническое воспаление патологически связано с ожирением и метаболическими нарушениями при метаболическом синдроме, поэтому была предложена концепция метаболического воспаления или т. н. «метавоспаления, метафламации» (Hiroaki, 2022). Особое место данному патологическому процессу отводится при старении, возраст-ассоциированных состояниях и нейродегенеративных заболеваниях (Prattichizzo, 2018).

Весьма актуальным является проведение фундаментальных научных исследований, направленных на изучение метаболических механизмов нейровоспаления для регуляции и восстановления когнитивных функций, а также расширения регенеративного потенциала и пластичности головного мозга. Цель исследования: изучение нарушения механизмов инсулиновой сигнализации и метаболического воспаления («метафламации») в головном мозге у стареющих мышей дикого типа и NLRP3 нокаутных мышей. Материалы и методы: объект исследования: молодые мыши дикого типа C57Bl6 в возрасте 4-5 месяцев (n=12), 14 месяцев (n=15); NLRP3-нокаутные мыши в возрасте 4-5 месяцев (n=12), 14-15 месяцев (n=15). Методы: нейроповеденческое тестирование; иммуногистохимическая оценка формирования инсулинорезистентности (pIRS-Ser, IR), метафламации (pIKKbeta, IRS1, PKR), изучение SASP фенотипа клеток, основных маркеров гиппокампального нейрогенеза *in vivo* и в культуре клеток головного мозга *in vitro*; электрофизиологические исследования методом локальной фиксации потенциала «патч-кламп» на переживающих срезах гиппокампа.

Основные результаты: Полученные результаты показывают, что ингибирование NLRP3 ослабляет последствия старения в ЦНС. Делеция NLRP3 улучшает поведенческие и биохимические характеристики, связанные со старением, такие как сигнальная память, тревожность, социальные функции, активность гликолиза, нейровоспаление, метаболическое воспаление. Эти результаты могут быть связаны со снижением передачи сигналов IL18 и пути PKR/IKKbeta/IRS1, а также SASP фенотипа. Наконец, ингибирование NLRP3 может быть связано со специфическим инфламмосомозависимым воспалением.

Заключение: Замедление процесса старения с помощью различных механизмов ингибирования NLRP3 (фармакологических модуляторов NLRP3), вероятно, ослабит связанное с ним снижение когнитивных функций при старении. Таким образом, это предлагает многообещающую стратегию для замедления старения ЦНС.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук, МД-2368.2022.*

## КАЛЬЦИТОНИН И ПАРАТИРИН – ГЛЮКОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ГОРМОНЫ-АНТАГОНИСТЫ

Мойса С. С.\*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, г. Москва*

\*e-mail: butalana07@list.ru

Кальцийрегулирующие гормоны – кальцитонин (КТ) и паратирин (ПТГ) помимо их влияния на обмен кальция участвуют в регуляции углеводного обмена. В эксперименте на 250 крысах-самцах линии Wistar весом 100-150 г исследовали влияние однократного в/м введения КТ и ПТГ (1 ед/100 г массы тела) на уровень глюкозы (Франк-Кирбергер, 1950) и общего кальция (Селочник, 1978), характер алиментарной гипергликемии (30 % раствор глюкозы, 1 мл/100г массы тела), потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* (в/м 1 ед/100 г КТ, ПТГ, инсулин) и *in vitro* (0,1 ед/мл КТ, ПТГ и 0,5 ед/мл инсулина, среда Кребс-Рингера). Показано, что КТ наряду со снижением уровня кальция вызывал умеренную гипергликемию, нарушение толерантности к глюкозе при проведении глюкозо-толерантного теста и полностью подавлял стимулированное инсулином потребление глюкозы мышечной и жировой тканью *in vivo* и *in vitro*, т.е. приводил к развитию инсулинорезистентности. КТ оказывал контринсулярное действие, результатом чего явилась гипергликемия, инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе (Мойса, 2013). Иная динамика уровня гликемии, гипергликемии в глюкозо-толерантном тесте и потреблении глюкозы периферическими тканями выявлена на фоне ПТГ. Помимо повышения уровня кальция достоверно снижался уровень глюкозы после однократного введения ПТГ и степень гипергликемии в тесте глюкозной нагрузки, т.е. повышалась толерантность к глюкозе. Не изменялось стимулированное инсулином потребление глюкозы периферическими тканями. Таким образом, ПТГ также является глюкорегуляторным гормоном, антагонистом КТ не только в отношении регуляции обмена кальция, но и обмена глюкозы. Полученные данные подтверждают функциональную корреляцию между обменом кальция и углеводов (Moisa, 2018). Взаимосвязь эффектов КТ и ПТГ на обмен глюкозы, по-видимому, может осуществляться за счет их модулирующего влияния на секрецию инсулина и глюкагона, поскольку известно, что КТ тормозит секрецию инсулина (Бутакова, 2008) и повышает секрецию глюкагона (Panzig, 1985), а гиперкальциемия (Gedik, 1980) стимулирует секрецию инсулина. Следовательно, ПТГ действует как агонист инсулина, а КТ – как антагонист. Взаимосвязь между КТ, ПТГ, островковым аппаратом поджелудочной железы и обменом кальция и глюкозы осуществляется по механизму обратной связи. Полученные данные расширяют понятия о физиологической роли КТ и ПТГ, свидетельствующие о вовлечении Ca<sup>2+</sup>-механизмов, и дают основание считать их важными модуляторами секреторных и метаболических процессов.

**ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА СПЕРМАТОГЕНЕЗ, УРОВЕНЬ РЕПРОДУКТИВНЫХ ГОРМОНОВ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ФРАГМЕНТАЦИЮ СПЕРМАТОЗОИДОВ У РОССИЙСКИХ МУЖЧИН: ПОПУЛЯЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Осадчук Л. В.\* , Клещев М. А., Осадчук А. В.

*Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск*

\*e-mail: losadch@bionet.nsc.ru

На мужскую фертильность влияет множество факторов, среди которых особое внимание уделяется факторам образа жизни (курение, употребление алкоголя, гиподинамия, избыточное питание), которые оказывают негативное влияние на мужское здоровье. Курение табака распространено в большинстве стран мира, и особенно среди мужчин репродуктивного возраста. Табачный дым содержит ряд токсичных соединений, мутагенов и канцерогенов, но негативные эффекты обусловлены главным образом никотином и тяжелыми металлами (Pascua et al., 2018; Balawender, Orkisz, 2020; Емокрае et al., 2021). Цель настоящего исследования – оценить влияние курения табака на спермиологические параметры, гормональный и метаболический статус, фрагментацию ДНК сперматозоидов у молодых мужчин популяционной мультиэтнической выборки (1371 субъект, средний возраст 25,4 года). У мужчин проводили анкетирование, взяли образцы периферической крови и эякулята. Эякулят анализировали согласно рекомендациям ВОЗ (WHO, 2010), ФСГ, ЛГ, ингибин В, тестостерон и эстрадиол в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, фрагментацию ДНК сперматозоидов – методом SCSA.

Группа заядлых курильщиков (>10 сигарет/день) характеризовалась умеренным снижением спермиологических показателей (объем эякулята, общее количество, концентрация, подвижность сперматозоидов), уровня ингибина и эстрадиола, увеличением уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и ЛГ по сравнению с некурящими. Наблюдались негативные эффекты курения на метаболический профиль: у курильщиков уровень триглицеридов и глюкозы увеличивался, а уровень х-ЛПВП уменьшался по сравнению с некурящими. Выявлены этно-зависимые эффекты курения: снижение спермиологических показателей наблюдалось только у курящих мужчин славянского этноса, а умеренное повышение уровня триглицеридов – у мужчин славянского и якутского этносов. Доля курящих была выше у бурят, чем у славян, якуты занимали промежуточное положение, однако интенсивность курения была самой высокой у славян, но умеренной у бурят и якутов. Предполагается, что умеренное негативное воздействие курения на качество спермы в нашем исследовании связано с небольшим стажем курения и молодым возрастом участников, но риск репродуктивных нарушений будет расти по мере увеличения длительности и интенсивности курения, а также по мере возрастного накопления других факторов риска субфертильности.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-15-00075-П.*

**ОРГАНОИДНЫЕ И ПЕРВИЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЭКСПРЕССИРУЮТ ТКАНЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ И ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ**

Попов Б. В.<sup>1\*</sup>, Рябов В. М.<sup>1</sup>, Барышев М. М.<sup>2</sup>, Тяпкин Н. И.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Институт Цитологии РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт Микробиологии и Вирусологии, Рижский Университет им. Страдиньша, г. Рига, Латвия*

<sup>3</sup>*Ленинградский Областной Клинический Онкологический диспансер им. Л.Д. Романа, пгт. Кузьмолowo*

\*e-mail: borisvp478@gmail.com

**Актуальность.** Рак предстательной железы (РПЖ) диагностируется в течение жизни у каждого восьмого лица мужского пола. Во многих случаях РПЖ протекает в дремлющей форме, не требующей активной терапии. Однако в некоторых случаях болезнь трансформируется в агрессивную метастатическую форму, устойчивую к лекарственной терапии и неизбежно приводящую к быстрой смерти пациента. Маркеры перехода дремлющей формы РПЖ в агрессивную болезнь не найдены, их поиск и идентификация являются неотложной задачей, решение которой может быть основано на разработке эффективной преคลินิกеской модели РПЖ. В настоящее время активно используются две преคลินิกеские модели РПЖ: 3D органоидные культуры из ткани пациентов с РПЖ (PDO) и ксенотрансплантаты ткани РПЖ иммунодефицитным мышам (PDX)

**Цель работы.** Разработка новой преคลินิกеской модели РПЖ, в качестве которой предлагается использовать первичные 2D культуры раковой ткани предстательной железы пациентов, подвергнутых радикальной простатэктомии по поводу РПЖ

**Материалы и методы.** В работе использовали первичные 2D культуры опухолевой и нормальной тканей предстательной железы (ПЖ) пациентов, оперированных по поводу РПЖ. Клетки культивировали в ходе 6 пассажей и подразделяли на ранние (пассажи 1-3), и поздние (пассажи 4-6) клеточные культуры простаты (ККП). Ткани ПЖ, ранние и поздние ККП использовали для получения 3D органоидных культур в матригеле (ОК), которые возникают из тканеспецифических стволовых клеток и воспроизводят все свойства материнской ткани. Иммунофлуоресцент-

ный анализ, иммуноблоттинг, полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), были использованы для оценки экспрессии эпителиальных, опухолевых, мезенхимных маркеров в нормальной и опухолевой ткани предстательной железы (ПЖ), клетках ранних, поздних 2D ККП и соответствующих 3D ОК. ПЦР-продукты опухолевого маркера РПЖ TMPRSS2-ERG, полученные из опухолевой ткани, ранних ККП и соответствующих ОК, были клонированы и секвенированы.

**Результаты.** Мы нашли, что клетки ранних и поздних ККП и соответствующие ОК экспрессируют люминальные (андрогенный рецептор, AR), цитокератин 18 (ЦК18) и базальные (ЦК5, p63) эпителиальные маркеры, продукция которых снижается или исчезает в поздних ККП и производных ОК. Ранние ККП и соответствующие ОК, полученные из опухолевой ткани, продуцируют также маркер РПЖ AMACR, а в 20% из них выявляется рекомбинантный маркер РПЖ TMPRSS2-ERG. В опухолевой ткани, соответствующих ранних ККП и ОК также выявлена повышенная продукция белка Ezh2. Полученные результаты предполагают, что ранние ККП являются эффективной преคลินิกической моделью для изучения патогенеза РПЖ и поиска маркеров перехода дремлющей формы болезни в агрессивный РПЖ.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-25-00162.*

### **МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПОЛИПЕПТИДА, ТРАНСПОРТИРУЮЩЕГО ОРГАНИЧЕСКИЕ АНИОНЫ, 1B1 (OATP1B1) ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТЕСТОСТЕРОНА**

Слепнев А. А., Щулькин А. В.\*, Попова Н. М., Абаленихина Ю. В., Якушева Е. Н.

*Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова,*

*г. Рязань*

\*e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

**Введение.** Полипептид, транспортирующий органические анионы, 1B1 (OATP1B1) является членом суперсемейства белков, кодируемых генами *SLCO*. OATP1B1 считается печеночно-специфическим транспортером, который экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и опосредует транспорт субстратов внутрь клеток (инфлюкс).

Цель – изучить воздействие тестостерона на относительное количество OATP1B1 и оценить вклад орфанных рецепторов фарназоид X рецептора (FXR), конститутивного андростанового рецептора (CAR), прегнан X рецептора (PXR), печеночного X рецептора подтипа альфа (LXR $\alpha$ ) в механизмы регуляции белка-транспортера.

**Методы исследования.** Исследование выполнено на клетках линии HepG2. Тестостерон добавляли к монослою клеток в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ и инкубировали 24 ч. Клетки контрольной группы инкубировали в питательной среде с добавлением этанола (растворитель тестируемых веществ) в конечной концентрации 0.01%.

Для оценки роли орфанных рецепторов (FXR, CAR, PXR, LXR $\alpha$ ) совместно с половыми гормонами к клеткам добавляли ингибитор FXR – тауро- $\beta$ -холевую кислоту в концентрации 200 мкМ ( $\beta$ -ТА), ингибитор CAR – 5-[(Диэтиламино)ацетил]-10,11-дигидро-5H-дibenzo[b, f]азепин-3-ил]этиловый эфир карбаминовой кислоты 10 мкМ (CINPA 1), ингибитор PXR – кетоконазол 10 мкМ, ингибитор LXR $\alpha$  – 3-(3,4-Диметоксифенил)-N-[4-(трифлуорометил)фенил]-2-пропенамид, N-(4-Трифлуорометилфенил) 3,4-диметоксидинамид 30 мкМ (TFCA). Определение относительного количества OATP1B1 проводили методом вестерн-блот. Полученные результаты анализировали с помощью программы GraphPad Prism, дисперсионного анализа ANOVA, post hoc – критерий Даннета.

**Результаты.** Инкубирование клеток линии HepG2 с тестостероном в концентрациях 1, 10 и 100 мкМ приводило к повышению относительного количества OATP1B1 на 84,5%, 98,5% и 102,3% ( $p < 0,05$ ).

Изолированное ингибирование FXR, CAR, PXR и LXR $\alpha$  не влияло на индуцирующее действие гормона, количество OATP1B1 увеличивалось относительно контроля во всех сериях. Одновременное ингибирование FXR, PXR и LXR $\alpha$  предотвращало повышение количества OATP1B1 под действием тестостерона в концентрациях 10 и 100 мкМ.

**Заключение.** Тестостерон повышает количество OATP1B1, действуя через FXR, PXR и LXR $\alpha$ , которые реализуют свое действие изолированно друг от друга.

**Постерная секция: Физиология эндокринной и нейроэндокринной систем  
в норме и при патологии**

**АНАЛИЗ ВАЗОПРЕССИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК  
СУПРАОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА СУСЛИКА *SPERMOPHILUS PYGMAEUS* ВО  
ВРЕМЯ ГИБЕРНАЦИИ И ПРИ ВЫХОДЕ ИЗ НЕЕ**

Азарова М. В.<sup>1,2,\*</sup>, Вишневецкая О. Н.<sup>1</sup>, Морина И. Ю.<sup>1</sup>, Романова И. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Российской академии наук, г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: st086804@student.spbu.ru

Гибернация (или зимняя спячка) – особое состояние организма, при котором температура тела понижается до 4° С. Нейрогормон вазопрессин (ВП) вырабатывается в нейросекреторных клетках (НСК) гипоталамуса, в частности в супраоптическом (СОЯ) ядре, отростки которых в задней доле гипофиза контактируют с капиллярами и ВП выводится в общий кровоток. ВП вовлечен в контроль различных физиологических процессов, в частности водно-солевого обмена, стресса, адаптивных реакций организма. Механизмы, контролирующие функционирование НСК при гибернации и при выходе из нее изучены мало. Фермент сукцинатдегидрогеназа (SDH) вовлечен в контроль процессов дыхания клеток. **Цель** исследования – оценить морфофункциональное состояние ВП-иммунопозитивных НСК СОЯ при выходе из спячки и сопоставить уровень ВП в них с уровнем SDH. Исследование проведено на 16 сусликах (*Spermophilus pygmaeus*), выловленных в Дагестане и содержавшихся в виварии ИЭФБ РАН. У сусликов при температуре тела 4°, 15°, 25°, 37° С, а также находящихся в активном состоянии, фиксировали мозг погружением в 4 %-ный раствор параформальдегида. Фронтальные срезы мозга с областью СОЯ (16 μm) приготавливали с помощью криостата, монтировали на стекла и использовали для иммуногистохимических реакций: 1) для одиночного иммуномечения с антителами к ВП (АВС-ДАБ-метод), которое исследовали с помощью светового микроскопа; 2) для двойного иммуномечения с антителами к ВП и SDH, которое исследовали с помощью конфокального микроскопа. На микрофотографиях из области СОЯ определяли оптическую плотность ВП в клетках (программа Image J), интенсивность свечения SDH в ВП-клетках (программа Leica LAS AF). Статистическую обработку проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни и Стьюдент t-теста. Полученные данные свидетельствуют о более высоком уровне ВП в НСК СОЯ при гибернации, чем у активных сусликов (соответственно 1.0±0.03 и 0.76±0.05 у.е., p<0.05), а при повышении температуры тела до 15° и 25° С в НСК наблюдалось уменьшение уровня ВП (до 0.88±0.03 и 0.067±0.05 у.е., p<0.05), что сопровождалось уменьшением площади НСК. Уровень SDH в ВП-иммунопозитивных НСК при 15° и 25° С возрастал (1.17±0.05 и 1.88±0.19 у.е., p<0.05) по сравнению с уровнем при гибернации (1.00 ±0.05 у.е.). Полученные результаты свидетельствуют о том, что гибернация сопровождается накоплением ВП в НСК СОЯ, а повышение температуры тела сопровождается выведением из них ВП и активацией в них окислительных процессов.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**ВЛИЯНИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО И ХОЛОДОВОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА  
РАЗМЕР ПОРАЖЕНИЯ МОЗГА, СМЕРТНОСТЬ И ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ КРЫС РАЗНОГО  
ВОЗРАСТА В МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Ахметшина М. Р.\*, Гаврилова С. А., Кошелев В. Б.

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва

\*e-mail: AkhmetshinaMR@yandex.ru

**Введение.** Ишемический инсульт (ИИ) является одной из важнейших медико-социальных проблем. В качестве перспективных способов улучшения последствий ИИ рассматривают ишемическое (ИП) и неспецифическое холодное прекондиционирование. В основе ИП и ХП лежат механизмы, сводящиеся к метаболической адаптации тканей и органов к ишемии или к стрессовому холодному воздействию с последующим увеличением клеточной устойчивости к последующей длительной ишемии. В настоящем исследовании изучали влияние ИП и ХП на размер поражения мозга крыс разного возраста в модели фокального ИИ.

**Методы исследования.** Исследование проводили на 58 самцах 4- и 24-месячных белых беспородных крыс. ИИ моделировали на наркотизированных хлоралгидратом крысах (400 мг/кг, в/бр) необратимой коагуляцией средней мозговой артерии проксимальнее места бифуркации на фронтальную и париетальную ветви и лобную вену. Через 72 часа после операции планиметрически оценивали размер инсульта в срезах, окрашенных 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом. ПХ осуществляли за сутки до ИИ попеременным высаживанием крыс на пакет со льдом и в клетку комнатной температуры, повторяли процедуру 3 раза по 10 мин. ИП проводилось попеременным 5-минутным пережатием левой и правой сонной артерии (6 повторов). Выделили 6 групп животных с ИИ: 4-месячные с ХП (N=9)

и без ХП (N=10), и 24-месячные с ХП (N=9), без ХП (N=10), с ИП (N=10) и без ИП (N=10). Оценку различий между независимыми группами производили непараметрическим U-тестом Манна-Уитни.

**Результаты:** Через 72 часа после ИИ размер поражения мозга у 4-месячных (старых) крыс составлял 7,2%, от общего размера коры головного мозга и у 24-месячных (молодых) –12,9%. У старых крыс ИП снижало размер поражения на 13% по сравнению с группой контроля. ХП не влияло на размер поражения мозга у крыс исследуемых возрастов. Через 72 часа после ИИ масса тела молодых крыс снижалась на 5,3% от дооперационной величины, у старых –на 10,5%, ИП и ХП значимо не влияли на изменение массы животных, однако наблюдалась тенденция к большему снижению массы тела молодых с ХВ и старых с ИП и меньшему снижению –у старых крыс с ХП. Оба типа прекодиционирования также не влияли на смертность животных, на была отмечена тенденция к большей смертности среди крыс, которым выполнили ИП.

**Заключение.** Было показано, что ИП, выполненное у 24-месячных животных, снижает размер поражения мозга, при этом не влияет на смертность и общее состояние крыс. На фоне ХП значимых отличий в исследуемых параметрах обнаружено не было.

### **ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНО ВВОДИМОГО ПРОТИВОБОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА KB-R7943 НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ, МАРКЕРОВ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, В ГИПОТАЛАМУСЕ, ГИППОКАМПЕ И СЕНСОМОТОРНОЙ КОРЕ МОЗГА КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ**

Бородин М. А.<sup>1,2\*</sup>, Сухов И. Б.<sup>1</sup>, Шестакова Н. Н.<sup>1</sup>, Шпаков А. О.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: borodin934912@gmail.com

KB-R7943 – селективный блокатор натрий-кальциевого обменника (NCX). Ранее было показано влияние NCX на ионную проводимость глутаматных NMDA-рецепторов, участвующих в патогенезе нейропатического болевого синдрома, что делает возможным использование KB-R7943 для купирования нейропатии, но его влияние на генную экспрессию маркеров нейропатической боли не изучено.

Целью работы было исследовать влияние перорального введения KB-R7943 на экспрессию генов белковых каналов *SACNA2D1* ( $\alpha 2\delta$ -1-субъединица VGCC L-типа), *SACNA1H* ( $\alpha 1$ -субъединица VGCC T-типа), *Vax* и *Bcl-2* в гипоталамусе, гиппокампе и коре крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Исследовали самцов крыс Wistar, которым вводили KB-R7943 (10 мг/кг/сут) в течение 1 и 3 недель: К (контроль), К+KBR (контроль+препарат), СД (диабет) и СД+KBR (диабет+препарат). Экспрессию генов оценивали с помощью ПЦР (ABI 7500, США).

В сенсомоторной коре через неделю после введения препарата в группах СД и СД+KBR снижалась экспрессия генов *Vax* и *SACNA2D1* относительно К. В случае трехнедельного введения экспрессия *Vax* снижалась в группах К+KBR и СД+KBR относительно СД. В группе К+KBR также снижалась экспрессия гена *SACNA1H*. При трехнедельном введении соотношение *Vax/Bcl-2* снижалось в группах К+KBR и СД+KBR. В гипоталамусе, в сравнении с К, после однонедельного введения KB-R7943 в группах повышалась экспрессия *Vax* и в группах К+KBR, СД и СД+KBR снижалась экспрессия *SACNA1H*. Через 3 недели в группе СД возрастала экспрессия *Vax*, в группе СД+KBR снижалась экспрессия *SACNA2D1*. Соотношение *Vax/Bcl-2* повышалось в группе К+KBR и снижалось в группе СД+KBR. В гиппокампе после однонедельного введения KB-R7943 снижалась экспрессия *SACNA2D1* и увеличивалась экспрессия *Bcl-2* в группе СД+KBR. При трехнедельном введении снижалась экспрессия *Vax* в группе К+KBR относительно К. Экспрессия *Bcl-2* в группе СД была ниже, чем в группах К и СД+KBR, а соотношение *Vax/Bcl-2* снижалось в группе СД+KBR относительно СД.

Таким образом, исходя из регион-специфичных изменений соотношения *Vax/Bcl-2*, KB-R7943 оказывает в различной степени выраженное антиапоптотическое воздействие на различные отделы мозга у крыс с СД1, а также направленно влияет на экспрессию генов белковых каналов, что может быть одним из молекулярных механизмов его нейропротекторного эффекта на ЦНС при диабетической патологии.

Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

### **ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА В ПРОЦЕССЕ СОХРАНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕГУЛЯЦИИ НАЧАЛА РОДОВ У КРЫС**

Водопетова М. А.<sup>1\*</sup>, Дмитриева А. Д.<sup>1</sup>, Левина И. С.<sup>2</sup>, Смирнова О. В.<sup>1</sup>, Щелкунова Т. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский Государственный университет им. М. И. Ломоносова, биологический факультет, г. Москва

<sup>2</sup>Институт органической химии им. Н. В. Зелинского РАН, г. Москва

\*e-mail: vodopetova.maria@yandex.ru

**Введение.** Прогестерон (P4), регулирующий процесс репродукции в женском организме и ряд других функций у млекопитающих, может действовать через ядерные рецепторы (nPRs) и мембранные рецепторы (mPRs) адипоне-

ктинового семейства. Хорошо известно действие P4 в поддержании беременности. Однако играют ли mPRs какую-либо роль в данном процессе, до сих пор не было изучено. В нашей работе были выявлены селективные лиганды mPRs, не имеющие сродства к классическим nPRs. В данной работе впервые изучалось действие селективного лиганда mPRs 19-гидроксипрегн-4-ен-20-она (LS-01) на процесс сохранения беременности или стимуляции родов у крыс в сравнении с эффектом P4, действующего через оба типа рецепторов.

**Методы.** Уровни экспрессии генов mPRs, nPRs и маркеров сократительной активности миомерия (COX2, PTGFR и др.) в матке крыс стока Wistar определяли с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени (метод  $\Delta\Delta Ct$ ). В тесте на сохранение беременности овариэктомированным (ОЭ) на 9-й день беременности самкам вводили P4, либо LS-01, либо растворитель в сочетании с эстроном. Для изучения стимуляции родов крысам вводили те же соединения без эстрона с 17-го дня беременности до её окончания. Статистическую обработку результатов проводили в программе GraphPad Prism 8.4.3.

**Результаты.** В течение беременности уровни мРНК nPRs и mPR $\gamma$  положительно коррелировали между собой и с уровнем экспрессии генов COX2 и PTGFR, уровень мРНК mPR $\beta$ , наоборот, отрицательно коррелировал с nPRs, возрастая перед началом родового процесса. В тесте на сохранение беременности при введении LS-01 ОЭ беременные самки не сохраняли ни одного плода, в отличие от P4. В экспериментах по влиянию стероидов на время начала родов было показано, что P4 достоверно увеличивал продолжительность беременности, в то время как введение LS-01 не изменяло время начала родов.

**Заключение.** Профиль экспрессии рецепторов P4 в матке крыс при беременности демонстрирует их различный вклад на разных её стадиях. Динамика уровня мРНК nPRs и mPR $\gamma$  в матке позволяет предположить их кооперативное действие в протекании беременности, а mPR $\beta$ —его участие в индукции родов. Активации mPRs для сохранения беременности недостаточно. Также функцией mPRs не является ускорение начала родового процесса. Таким образом, результаты, полученные в экспериментах с использованием LS-01, могут свидетельствовать о различиях эффектов P4, опосредуемых разными типами его рецепторов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00071. <https://rscf.ru/project/23-25-00071/>*

## ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС СВИНОК ПОРОДЫ ДЮРОК В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Волкова М. А. \*, Максимов В. И., Федотов С. В.

*Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологий – МВА имени К. И. Скрябина, г. Москва*

\*e-mail: koruzova@mail.ru

Физиологические особенности таксона свиней и породы дюрок, в частности, обеспечивают их повсеместное распространение в мире и на территории России. Одна из особенностей породы выражается через изменяющийся гормональный статус животных с возрастом, что определяет становление половой системы, готовность свиной к оплодотворению и беременности. Поэтому необходимо определять концентрацию гормонов в крови в соответствии с фазами онтогенеза, в частности, полового созревания. Цель исследования – определение концентрации основных гормонов, влияющих на половую функцию: фолликулостимулирующего (ФСГ), эстрадиола, тестостерона, кортизола в период полового созревания у свинок породы дюрок.

Концентрацию гормонов определяли в сыворотке крови у 15 физиологически здоровых ремонтных свинок породы дюрок: в возрасте 6 месяцев, ни разу не приходивших в охоту, и в возрасте 8 месяцев – перед осеменением. Тест-системы для определения уровня кортизола, эстрадиола и тестостерона производства «Хема-Медика», Россия, для определения ФСГ (видоспецифического) – «Диатех М», Россия.

Результаты исследований показали, что в крови ремонтных свинок до первой охоты и перед осеменением наблюдались изменения в концентрации гормонов: ФСГ, эстрадиола (Э), тестостерона (Т) и кортизола (К), которые характеризуют физиологические процессы половой системы у свинок. Так, Э (пг/мл) – 33,11±5,85 и 32,38±5,39, соответственно; Т (нмоль/мл) – 0,11±0,04 и 0,13±0,04; К (нмоль/мл) – 121,80±21,62\* и 40,16±12,7\*; ФСГ (нг/мл) – 163,45±19,09\* и 37,37±6,50\*, соответственно. Результаты в опыте принимали достоверными на уровне  $p=0,05$ . (\*)

Таким образом, гормоны у свинок породы дюрок в крови определяются, имеют определенный физиологический уровень; различия в средних значениях показателей состояния гормонального статуса по уровню кортизола и ФСГ являются статистически значимыми и могут быть обусловлены влиянием возрастного фактора. Установленное в эксперименте может быть применено в фундаментальных и практических исследованиях в области физиологии размножения животных, а также внедрено в циклы промышленного свиноводства.

*Финансовая поддержка: грант № 2021.MVA.M005.*

## ГЕНДЕРНЫЙ АСПЕКТ В ИССЛЕДОВАНИИ ДИСТОРСИИ ВРЕМЕНИ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ

Дамаданова А. Д.\* , Дунина Н. Е.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

\*e-mail: damadanova5aishat@gmail.com

В настоящее время довольно большой процент молодых людей страдает расстройствами психики, которые влияют на их жизнедеятельность, социальную коммуникацию, и в том числе на обучаемость. В источниках литературы отражены исследования, направленные на изучение состояния «депрессивного реализма», демонстрирующие следующую картину: пациенты с депрессией более точно оценивают количество прошедшего времени, чем без неё, то есть переоценивают ход времени. Однако исследований, направленных на изучение гендерного аспекта данного вопроса при изучении, как русской, так и иностранной литературы нами не выявлено.

В связи с чем целью нашего исследования, стало изучение психического состояния у девушек и юношей в период депрессии и сопряжённых с учебной нагрузкой перед дисторсией времени.

Опрос был проведён в период с 5 декабря по 10 декабря 2022 года (период предсессионной подготовки), на базе кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. В исследование были включены 130 студентов второго курса (65 девушек и 65 юношей). На первом этапе проведены опросы по тесту Айзенка и тесту шкалы Занга, а на втором – проведён тест «Субъективная минута».

В результате наблюдения выявлено, что из 65-ти девушек: у 15-ти – умеренная депрессия (у 12-ти – нормальное ощущение времени, у 3-х – замедление ориентации во времени), у 50-ти – нормальное состояние (у 21-й – норма, у 29-ти – замедление). Из 65-ти юношей: у 1-го легкая депрессия (замедление), у 64-ти нормальное состояние (у 12-ти норма, у 52-ти замедление).

Проведенное исследование показало, что девушки, страдающие расстройствами депрессивного спектра и подверженные стрессу в связи с подготовкой к сессии, показывают большую точность времени ощущения и стрессоустойчивость, нежели юноши, в связи с чем последние подвержены более выраженным проблемам с ориентацией во времени. При том, что баллы по шкале Занга у девушек с выявленным депрессивным состоянием значительно превышают таковые у юношей, уровень их тревожности в два раза ниже, а ощущение времени нормальное, в то время как у юношей повально преобладает «замедление ориентации во времени».

Таким образом, проанализировав по гендерному признаку психическое состояние у студентов в период депрессии и сопряжённых с учебной нагрузкой перед дисторсией времени выявлено, что девушки, страдающие от депрессивных расстройств, более устойчивы, нежели юноши.

## ФАРМАКОДИНАМИКА ТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С АКТИВНОСТЬЮ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО И ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНОВ

Деркач К. В. <sup>1\*</sup>, Бахтюков А. А. <sup>1</sup>, Шпакова Е. А. <sup>2</sup>, Сорокоумов В. Н. <sup>2</sup>, Кузнецова В. С. <sup>1</sup>, Лебедев И. А. <sup>1</sup>, Шпаков А. О. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Петергоф

\*e-mail: derkatch\_k@list.ru

Перспективными регуляторами рецепторов лютеинизирующего (ЛГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов являются низкомолекулярные лиганды их аллостерического сайта, разработанные на основе структуры тиено[2,3-d]-пиримидина. Аллостерические агонисты рецептора ЛГ, в том числе наиболее эффективный ТП03, мягко стимулируют тестикулярный и овариальный стероидогенез и являются индукторами овуляции, причем они эффективны также при метаболических расстройствах. В отличие от гонадотропинов они не вызывают десенситизации рецепторов ЛГ и не приводят к синдрому гиперстимуляции яичников. Аллостерические антагонисты рецептора ТТГ, включая соединение ТПУ1, эффективны для коррекции гипертиреозидных состояний, что важно при лечении аутоиммунного гипертиреоза. Поскольку для взаимодействия с трансмембранным аллостерическим сайтом в рецепторах ЛГ и ТТГ необходимо преодолеть кольцо гидрофобных аминокислот, формирующих внешний вестибуль трансмембранного тоннеля, активные производные тиено[2,3-d]-пиримидина являются липофильными соединениями и растворимы в ДМСО. Их важной особенностью является устойчивость и хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте, что позволяет использовать их пероральное введение. С помощью аналитической обращенно-фазовой ВЭЖХ показано, что при в/б введении ТП03 крысам концентрация препарата в крови выходит на плато через 3-4.5 ч, после чего снижается, в то время как при пероральном введении она повышается в течение, выходя на плато через 6 ч. Сходная динамика изменения содержания ТП03 продемонстрирована в целевых тканях – семенниках у самцов и яичниках у самок. При в/б введении ТПУ1 его концентрация в крови достигала максимальных значений через 1-2 ч и затем быстро снижалась, в то время как при пероральном введении пик достигался через 2-3 ч и через 6 ч содержание препарата составляло около 80 % от максимальной концентрации. Через 6 ч ТПУ1 накапливался в щитовидной железе,



мишени его действия, и печени, но, как и в случае ТПО3, отсутствовал в мозге. Тем самым, показана биодоступность препаратов ТПО3 и ТПУ1 для тканей-мишеней при в/б и пероральном введении, а также продемонстрировано, что препараты устойчивы в кровотоке, что обеспечивает наблюдаемый фармакологический эффект, но уже через несколько часов (в зависимости от способа введения) они начинают выводиться из организма, что предотвращает длительную активацию (ТПО3) или ингибирование (ТПУ1) рецепторов.

*Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект № 19-75-20122).*

### **ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И РАЗМЕР ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПРЕПУБЕРТАТНЫХ ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ПРИАРАЛЬЕ (РЕГИОН ЭКОЛОГИЧЕСКОГО БЕДСТВИЯ)**

Еркудов В. О.<sup>1\*</sup>, Розумбетов К. У.<sup>2</sup>, Матчанов А. Т.<sup>2</sup>, Пуговкин А. П.<sup>3</sup>, Нисанова С. Н.<sup>2</sup>, Рогозин С. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Каракалпакский государственный университет имени Бердаха, г. Нукус, Каракалпакстан, Республика Узбекистан

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина), г. Санкт-Петербург

\*e-mail: verkudov@gmail.com

**Введение.** Окружающая среда Южного Приаралья характеризуется повышенным накоплением хлорогенических пестицидов и тяжелых металлов. Эти соединения проявляют эндокринразрушающее действие, заключающееся в нарушении синтеза и влияния на органы-мишени ряда гормонов, в том числе трийодитиронина (Т3), тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ). В данной работе была предпринята попытка охарактеризовать влияние факторов среды на эндокринный статус у препубертатных детей, проживающих в регионе Аральской экологической катастрофы.

**Методы исследования.** При обследовании 58 юношей-подростков в возрасте 11-13 лет были получены данные концентрации Т3, Т4 и ТТГ в плазме крови, измеренные с применением анализатора Mindray MR-96A и общего объема щитовидной железы, полученные при использовании ультразвукового сканера Mindray MX7. Все испытуемые были разделены на две категории: в группу «Север» вошли 27 испытуемых, проживающих в непосредственной близости к эпицентру Аральской экологической катастрофы. Группу «Нукус» составили 31 юноша, жители г. Нукус, находящегося на некотором удалении от эпицентра Аральской экологической катастрофы. Все параметры статистически сравнивали у добровольцев из обеих групп с применением критерия Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) был рассчитан для анализа взаимосвязи объема щитовидной железы и концентрации гормонов. Все данные представлены в виде  $\mu \pm SD$ . Статистически значимыми результаты считали при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Измеренные концентрации ТТГ («Север»:  $3,27 \pm 1,78$ ; «Нукус»:  $2,36 \pm 1,80$  МЕд/л;  $p = 0,1209$ ), Т3 («Север»:  $2,78 \pm 1,14$ ; «Нукус»:  $3,01 \pm 1,17$  нмоль/л;  $p = 0,3369$ ), тироксина («Север»:  $18,06 \pm 4,00$ ; «Нукус»:  $17,68 \pm 1,17$  пмоль/л;  $p = 0,6268$ ) у детей, проживающих в различных регионах Приаралья, статистически значимо отличались. Получены статистически значимо большие значения объема щитовидной железы из группы «Север» ( $10,20 \pm 2,94$  см<sup>3</sup>) по сравнению с их сверстниками из группы «Нукус» ( $7,68 \pm 2,09$  см<sup>3</sup>;  $p = 0,000138$ ). Объем щитовидной железы у детей из обеих групп не коррелировал ни с ТТГ ( $\rho = 0,23$ ;  $p = 0,0762$ ), ни с Т3 ( $\rho = -0,01$ ;  $p = 0,9284$ ), ни с Т4 ( $\rho = 0,05$ ;  $p = 0,7199$ ).

**Заключение.** В результате проведенных исследований гипотеза о влиянии условий проживания с повышенным накоплением эндокринразрушающих соединений на функцию щитовидной железы у препубертатных детей не была подтверждена. Отличия объема щитовидной железы может быть результатом индивидуально-типологических особенностей испытуемых.

### **ВЛИЯНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА НА АКТИВНОСТЬ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ГИППОКАМПе КРЫС ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

Зорина И. И.\*, Захарова И. О., Баюнова Л. В., Аврова Н. Ф., Шпаков А. О.

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: zorina.inna.spb@gmail.com

Церебральная ишемия является важным компонентом патогенеза многих заболеваний ЦНС. Снижение мозгового кровообращения приводит к развитию патологического процесса, сопровождающегося дезинтеграцией сигнальных каскадов, активацией нейровоспаления и гибели нейронов и глиальных клеток. Инсулин мозга играет важную роль в регуляции функций ЦНС, демонстрируя нейропротекторное и нейротрофическое действие. В последние годы интенсивно изучаются эффекты интраназального инсулина (ИИ), который, минуя гематоэнцефалический барьер, непосредственно поступает в мозг. В клинике при нейродегенеративных заболеваниях описаны положительные эффекты ИИ, но исследования эффективности ИИ при ишемии-реперфузии (ИР) мозга единичны и выполнены

только на экспериментальных моделях ИР. Ранее нами была показана способность ИИ снижать процессы перекисного окисления липидов и восстанавливать активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы в мозге крыс с ИР, а также улучшать метаболическое состояние нервной ткани. Целью настоящей работы было изучить влияние ИИ на эффекторные системы в гиппокампе крыс с ИР, являющиеся «классическими» мишенями инсулина. Двухсосудистую ишемию переднего мозга вызывали у крыс Wistar путем окклюзии каротидных артерий в течение 20 мин в сочетании с контролируемой гипотензией (50 мм Hg). Далее проводили реперфузию мозга в течение 60 мин путем разжимания сосудов. ИИ в дозе 0.5 МЕ вводили крысам за 1 ч до окклюзии. По окончании реперфузии проводили забор тканей гиппокампа для изучения методом Вестерн-блоттинга фосфорилирования протеинкиназ Akt, GSK3 $\beta$  и ERK1/2, мишеней действия инсулина. У ИР-крыс были повышены активность Akt-киназы, оцениваемая по соотношению pAkt(Ser<sup>473</sup>)/Akt, и содержание фосфорилированной формы GSK3 $\beta$ , нижележащей мишени Akt-киназы, что указывает на ингибирование GSK3 $\beta$  и препятствует проапоптотическому действию этого фермента. ИИ в 1.4 раза повышал соотношение pAkt(Ser<sup>473</sup>)/Akt у ИР-крыс, но слабо влиял на фосфорилирование GSK3 $\beta$ . При ИР показано увеличение в 1.8 раза соотношения pERK(1/2)/ERK(1/2), что указывает на повышение активности ERK1/2, в то время как в группе ИР+ИИ это соотношение снижалось. Тем самым, при церебральной ишемии ИИ может реализовать свое защитное действие в гиппокампе путем активации Akt-сигнального пути и предотвращения длительной активации ERK1/2-зависимого каскада, опосредующего гибель гиппокампальных нейронов.

*Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И ТРАВМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Зорина И. И. \*, Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: zorina.inna.spb@gmail.com

Инсулин играет важную роль в регуляции сигнальных систем мозга, ответственных за функционирование ЦНС, нейроэндокринной системы и периферических органов. Наряду с этим, инсулин мозга наделен свойствами нейротрофического фактора. Снижение активности инсулиновой системы в мозге вследствие центральной инсулиновой резистентности и(или) дефицита инсулина приводит к нейродегенеративным заболеваниям и нарушению регуляции пищевого поведения, энергетического обмена, эндокринных функций. Повышение уровня инсулина в мозге при использовании его интраназального способа введения – один из подходов для восстановления инсулиновой системы в ЦНС. В настоящее время осуществляются клинические испытания интраназального инсулина (ИИ) с целью его применения для лечения болезни Альцгеймера (БА) и диабетической энцефалопатии. Значительный интерес представляет использование ИИ для лечения церебральной ишемии и травм головного мозга. Эти патологии, хотя и отличаются по этиопатогенезу, характеризуются ослабленным инсулиновым сигналингом и нарушенным энергетическим обменом в мозге, а также ассоциированы с дезинтеграцией сигнальных систем мозга, в координации которых инсулиновая система играет ведущую роль. С помощью модели двухсосудистой ишемии переднего мозга крыс с последующей реперфузией нами впервые показана способность ИИ подавлять процессы перекисного окисления липидов, предотвращать снижение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, улучшать метаболическое состояние нервной ткани. Среди механизмов действия ИИ – его модулирующее влияние на широкий спектр сигнальных путей в различных отделах мозга, повышение экспрессии генов ферментов антиоксидантной защиты, снижение экспрессии генов проапоптотических белков. Информация о механизмах действия ИИ при травмах мозга недостаточна и противоречива. Она ограничивается тем, что лечение крыс ИИ с травмой мозга нормализует у них утилизацию глюкозы, что сопровождается снижением зоны поражения гиппокампа, ослаблением нейровоспаления, улучшением памяти. О перспективах применения ИИ при черепно-мозговой травме свидетельствует то, что эта патология тесно ассоциирована с БА, являющейся мишенью для лечения ИИ. Общие патогенетические механизмы этих заболеваний ЦНС предполагают потенциальную эффективность ИИ для их лечения.

*Работа поддержана Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г., на создание и развитие НЦМУ «Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

**ВЛИЯНИЕ КОРТИКОСТЕРОНА НА ОБРАЗОВАНИЕ И ЗАЖИВЛЕНИЕ ЭРОЗИЙ  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ИНДУЦИРОВАННЫХ ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ  
У КРЫС**

Комкова О. П. \*, Ярушкина Н. И., Филаретова Л. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: komkova@infran.ru

Ранее в наших исследованиях на крысах было показано, что глюкокортикоидные гормоны (кортикостерон), продуцирующиеся при дистантном ишемическом прекодиционировании, вносят вклад в его гастропротективное действие: уменьшают поражения слизистой оболочки желудка, индуцированные ишемией/реперфузией (И/Р) (Filaretova et al., 2021). Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния экзогенного кортикостерона на формирование и заживление эрозий слизистой оболочки желудка, индуцированных И/Р у крыс. И/Р желудка (3.5 ч) создавали путем пережатия чревной артерии на 30 мин с последующей реперфузией в течение 3 ч у наркотизированных крыс после 24 ч голода. Кортикостерон вводили в физиологической дозе (4 мг/кг, внутривенно) за 15 минут до начала И/Р (при изучении его влияния на образование эрозий) или сразу же после завершения И/Р и возобновлении кормления (при изучении его влияния на заживление эрозий). Площадь эрозий, индуцированных И/Р, оценивали после завершения 3.5 ч И/Р (образование эрозий) и через 6 ч и 24 ч после завершения И/Р (заживление эрозий). В специальных сериях экспериментов эффекты кортикостерона как на образование, так и на заживление эрозий желудка оценивали на фоне блокады глюкокортикоидных рецепторов. Для этого за 2 ч до введения кортикостерона крысам вводили антагонист глюкокортикоидных рецепторов RU38486 (20 мг/кг, подкожно). Согласно полученным результатам введение кортикостерона до И/Р приводило к уменьшению образования эрозий в желудке (уменьшению их средней площади), индуцированных И/Р. Введение кортикостерона после завершения И/Р ускоряло процесс заживления: средняя площадь эрозий через 6 ч и 24 ч была достоверно меньше по сравнению с таковой у контрольных животных. Предварительное введение антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU38486 предотвращало гастропротективный эффект кортикостерона как в отношении образования эрозий желудка, так и их заживления. Таким образом, введение кортикостерона в физиологической дозе оказывает гастропротективное действие, что проявляется как в уменьшении образования И/Р эрозий желудка, так и ускорении их заживления.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.*

**ОТВЕТ ГЛЮКОЗЫ, ИНСУЛИНА И С-ПЕПТИДА В КРОВИ НА ПРИЕМ НОРМИРОВАННОЙ  
СМЕШАННОЙ ПИЩИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2  
ТИПА**

Леднев Е. М.<sup>1,2\*</sup>, Гаврилова А. О.<sup>2</sup>, Махновский П. А.<sup>1</sup>, Вепхвадзе Т. Ф.<sup>1</sup>, Шестакова М. В.<sup>2</sup>, Попов Д. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

<sup>2</sup> *ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: ledhauz@gmail.com

Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2Т) являются крайне распространенными заболеваниями, оказывающими влияние на все системы и органы в организме и на социальные аспекты жизни человека. В подавляющем большинстве ожирение является причиной развития инсулинорезистентности и, впоследствии, СД2Т. Целью нашей работы была оценка динамики глюкозы, инсулина и С-пептида венозной крови в ответ на типовой прием пищи, нормированной на массу тела, у здоровых лиц и пациентов с ожирением и сопутствующим СД2Т.

7 здоровым добровольцам (Н), 9 пациентам с ожирением (Об) и 10 пациентам с ожирением, и СД2Т (Об+Т2Д) выполнили тест со смешанной пищей, нормированной на массу тела. Перед тестом, на 30, 60, 90, 120 и 180 минуте брали пробы венозной крови. В пробах крови оценивали уровень глюкозы, С-пептида и инсулина. Также 9 пациентам из группы Об+Т2Д и 5 добровольцам из Н выполнили гиперинсулинемический эугликемический клэмп-тест.

Индекс массы тела, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, уровни инсулина и С-пептида натощак были значительно повышены в обеих группах пациентов. Прирост глюкозы за 1 час теста, ее максимальный прирост и прирост площади под кривой (iAUC) «глюкоза-время» были наибольшие в группе Об+Т2Д, что говорит о выраженной инсулиновой резистентности. Прирост инсулина и С-пептида за 1 ч теста был увеличен относительно Н только в группе Об. Максимальный прирост инсулина и С-пептида и увеличение iAUC «С-пептид-время» сопоставимы между группами пациентов и больше, чем в Н. В целом изменения инсулина и С-пептида в тесте были более выраженными, чем в ненормированном тесте с пищей и пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ). Выявлены отрицательные корреляции между М-индексом инсулинорезистентности и содержанием глюкозы на 60, 90 и 120 минутах и приростом глюкозы на 180 минуте.

Так, тест со смешанной пищей, нормированной на массу тела, по физиологическому ответу ближе к обычному приему пищи, чем ПГТТ и тест со стандартным приемом пищи. Благодаря этому он сильнее стимулирует секрецию инсулина и позволяет выявлять значительные нарушения в динамике глюкозы, инсулина и С-пептида при ожирении

и сопутствующем сахарном диабете 2 типа, которые не проявляются в прочих исследованиях. Полученные результаты открывают перспективы для более широкого применения этого теста в клинике.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-10146.*

### **ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС КОЗОМАТОК И ПОЛУЧЕННЫХ ОТ НИХ КОЗЛЯТ ЗААНЕНСКОЙ ПОРОДЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ СТИМУЛИРУЮЩИХ БАВ**

Максимов В. И.\*, Иванцова О. В., Дельцов А. А.

*Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологий –*

*МВА имени К. И. Скрябина, г. Москва*

\*e-mail: dr.maximov@gmail.com

Условия содержания, кормления и эксплуатации являются стрессовыми факторами для животных, влияющими на становление организма животных, особенно беременных и молодняка. Одним из решений проблемы влияния стресса в промышленном животноводстве является повышение адаптивности организма животных, достигаемое, в т. ч. применением биологически активных веществ (БАВ). Показателем реакции организма животного в условиях стресса служит гормональный статус (по уровням гормонов, регулирующих практически все обменные процессы организма – кортизола (Кт),  $T_3$  и  $T_4$ ). Изучение гормонального статуса мало изучено в отношении высокопродуктивных коз, к которым относятся зааненские. Оценить влияние стимулирующих БАВ на гормональный статус зааненских козوماتок и полученных от них козлят являлось нашей целью.

Эксперимент проведен на протяжении 70 сут.: у коз – со 110 сут. сукозности по достижении 30 сут. полученного от них приплода, у козлят – через 2 часа после рождения до 30-сут. возраста. В качестве стимулирующих БАВ были выбраны белковый гидролизат с витаминным комплексом «Абиотоник» и железосодержащий препарат «Биожелезо», вводимых животным одновременно, орально.

Уровень Кт в крови козوماتок контрольной и экспериментальной групп от момента родов снизился к 30 сут. от родов, при этом Кт в экспериментальной группе был выше на 14%;  $T_3$  на момент родов в контрольной группе был выше на 20%, к 30 сут. уровень гормона стал ниже экспериментального на 1,3%;  $T_4$  был выше в экспериментальной группе на момент родов на 3%, а на 30 сут. – на 0,7%.

У молодняка уровень Кт на 3 сут. был выше в контрольной группе на 4,2%, к 30 сут. – в экспериментальной на 6,3%;  $T_3$  на 3 сут. был выше у контрольной группы на 16,6%, к 30 сут. – у экспериментальной на 7,6%;  $T_4$  контрольной группы показал превышение уровня 1,2% на 3 сут. и 11,5% на 30 сут.

Таким образом, повышенные показатели Кт в экспериментальных группах связаны с его ролью в распаде белков, поступающих с биодобавкой, и усилении катаболических процессов. Содержание в БАВ йода и тирозина повлияло на увеличение  $T_3$  к 30 сут. Снижение  $T_4$  в экспериментальной группе к 30 сут. может отражать компенсаторное снижение его роли в биосинтезе белков, в полной мере обеспечиваемых белковым гидролизатом.

### **ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛИПОПОЛИСАХАРИДА E. COLI НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ САМЦОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Молодых О. П.\*, Новикова Е. Г., Синявская А. М., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Троицкий А. В.

*ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск*

\*e-mail: opmolodykh@frcftm.ru

Исследование состоятельности сперматогенного эпителия при воздействии экзотоксинов на организм и последующих детоксикационных мероприятиях является ключевым фактором для понимания возможностей сохранения репродуктивной функции в условиях нарастающего техногенного загрязнения. Одно из перспективных направлений – применение окисленного декстрана (ОД), снижающего уровень структурных изменений при гиперплазии предстательной железы (1-4).

Работа выполнена на крысах-самцах Wistar массой 180-200 г, которым однократно интраперитонеально вводили: 1-й группе (n=5) – 2 мл 0,9% р-ра NaCl (контроль); 2-й группе (n=5) – липополисахарид (ЛПС) E.coli в дозе 50 мкг/кг; 3-й группе (n=5) – ЛПС E.coli в дозе 50 мкг/кг массы тела с последующим введением 2 мл 2% раствора ОД. Через 3 сут. после начала эксперимента животных декапитуировали, измеряли содержание тестостерона в сыворотке крови; для морфологического исследования образцы семенников обрабатывали по стандартной методике для получения парафиновых срезов (окраска гематоксилином и эозином). Для статистической обработки данных применяли критерии Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни.

Введение ЛПС привело к снижению диаметра семенных канальцев (СК) и высоты сперматогенного эпителия (СЭ) в СК (на 9 и 19%,  $p=0,0000$ ), что было обусловлено умеренной гипотрофией всех слоев сперматогенных клеток и умеренными дистрофическими изменениями клеток СЭ (вплоть формирования оптически полупустых просветов СК с единичными жгутиками). Регистрировался слабый отек межканальцевого интерстиция и умеренный лимфостаз. Концентрация клеток Лейдига в интерстиции была снижена на 12%, а уровня тестостерона – в 2,3 раза (у 80% животных уровень тестостерона – от 4,3 до 2,0 нмоль/л). После введения ОД регистрировали увеличение диаметра

СК и высоты СЭ по сравнению со 2-й группой. Сохранялись умеренные дистрофические изменения в виде гипотрофии и гипоплазии клеток СЭ; умеренный отек межканальцевого интерстиция и умеренный лимфостаз. Концентрация клеток Лейдига в интерстиции сохранялась сниженной, а уровень тестостерона увеличивался в 1,7 раза по сравнению со 2-й группой (у 60 % животных уровень тестостерона – от 12,7 до 37,3 нмоль/л).

Таким образом, однократное введение ОД после острого воздействия экзотоксином ЛПС *E. coli* инициировало начало восстановления гистологической структуры СЭ.

*Финансовая поддержка: государственное задание № 075-01180-22-05.*

### **ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА В УСЛОВИЯХ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ИНДОМЕТАЦИНА У КРЫС СО СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫМ ДИАБЕТОМ**

Подвигина Т. Т.\*, Комкова О. П., Филаретова Л. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: podviginatt@infran.ru

Ранее мы показали проульцерогенное действие стрептозотоцин-индуцированного диабета. Задача настоящей работы заключалась в изучении влияния инсулина на чувствительность слизистой оболочки желудка (СОЖ) к ульцерогенному действию индометацина (ИМ) у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом. Диабет 1-го типа индуцировали однократным введением стрептозотоцина (60 мг/кг, внутривентриально) самцам крыс линии Спрей-Долули. В работе использовали 4 группы крыс с введением: 1) растворителя стрептозотоцина + растворителя инсулина; 2) растворителя стрептозотоцина + инсулина; 3) стрептозотоцина + растворителя инсулина; 4) стрептозотоцина + инсулина. Через 7 дней после введения стрептозотоцина, когда проявлялись основные признаки диабета, начинали введение инсулина (2 МЕ/кг, внутривентриально, ежедневно, 7 дней) или его растворителя. На 14-й день, через 3 ч после последнего введения инсулина, крыс лишали пищи. После 20 ч голодания всем крысам вводили ИМ (35 мг/кг, подкожно), через 4 ч крыс декапитировали, собирали кровь для оценки уровней глюкозы и кортикостерона, извлекали желудки, тимус, селезенку и надпочечники. О чувствительности СОЖ к ульцерогенному действию ИМ судили на основании площади эрозий. Согласно полученным результатам, введение стрептозотоцина (группа 3) приводило к развитию признаков диабета: повышению уровня глюкозы в крови (>20 ммоль/дл) и потребления воды, снижению прироста массы тела, относительной массы тимуса и селезенки, повышению уровня кортикостерона в плазме крови по сравнению с таковыми показателями контрольных крыс (группа 1). У крыс с признаками диабета увеличивалась чувствительность СОЖ к ульцерогенному действию ИМ: наблюдалось увеличение средней площади эрозий по сравнению с площадью эрозий контрольных крыс (группа 1). Введение инсулина (группа 4) приводило к устранению проульцерогенного действия стрептозотоцина: средняя площадь эрозивных повреждений была достоверно ниже площади эрозий в группе 3 и не отличалась от площади эрозий у контрольных животных (группа 1). Снижение средней площади эрозий после введения инсулина наблюдалось также и у крыс без введения стрептозотоцина (группа 2). У крыс с введением инсулина наблюдалось достоверное снижение уровня глюкозы в крови (тестируемого до голода) по сравнению с таковым у контрольных животных (группа 3). Таким образом, впервые показано, что семидневное введение инсулина крысам со стрептозотоцин-индуцированным диабетом оказывает гастропротективное влияние при ульцерогенном действии ИМ.

*Финансовая поддержка: грант НЦМУ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) Павловский центр «Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ ГУАНИЛИНОВОЙ И ПРОЛАКТИНОВОЙ ОСЕЙ В МОДЕЛИ ХОЛЕСТАЗА САМОК КРЫС**

Снигирева Е. Д.\*, Мингалёва Н. С., Балакина Т. А., Смирнова О. В.

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

\*e-mail: ilizotra@gmail.com

Натрийуретические пептиды гуанилин (ГН) и урогуанилин (УГН) поддерживают стабильность водно-электролитного баланса при потреблении соли, за счет снижения всасывания  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  и воды в кишечнике и повышения их экскреции почками. Пролактин – гормон гипофиза, основная роль которого связана с размножением, однако у рыб он служит гормоном водно-солевого баланса, регулируя  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу и  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  котранспортер NBCe1 (Булаева и соавт., 2017). У млекопитающих эта функция пролактина проявляется в условиях его повышенной концентрации в крови и при патологических процессах. Холестаз – дисфункция печени, вызванная нарушением нормального оттока или секреции желчи, и приводящая к нарушению баланса воды и электролитов, а также к повышению уровня циркулирующего пролактина и его осморегуляторного влияния (Фидченко и соавт., 2014). Данная патология может иметь серьезные последствия, поэтому изучение гормонов, вовлеченных в компенсаторные механизмы модификации водно-солевого обмена, является актуальной задачей. Основная гипотеза работы состоит в том,

что гуанилины могут работать взаимосвязанно с пролактиновой осью, совместно регулируя водно-электролитные сдвиги при холестазах.

**Методы.** Использовали самок крыс стока Wistar после перевязки общего желчного протока (модель холестаза) и ложнооперированных. Эффективность модели холестаза оценивали по изменению концентраций ионов в сыворотке и моче. Измеряли экспрессию гуанилинов, рецептора к пролактину (RPr1) и NBCe1 в тканях двенадцатиперстной и толстой кишки, а также коркового и внешнего мозгового слоя почки методом ПЦР в реальном времени. Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 8.

**Результаты.** Для ГН и УГН достоверные изменения обнаружены только в мозговом слое почки – при холестазах статистически значимо увеличилась экспрессия мРНК обоих генов. Уровень экспрессии мРНК RPr1 в двенадцатиперстной кишке достоверно снижался при холестазах. Для гена NBCe1, при холестазах показано снижение уровня его экспрессии в мозговом и корковом слое почки. Дальнейший анализ показал наличие положительных корреляций уровня экспрессии мРНК ГН с NBCe1 и RPr1 в двенадцатиперстной кишке. Кроме того, в мозговом слое почки получены отрицательные корреляции мРНК обоих гуанилинов и NBCe1, а также положительная корреляция между УГН и RPr1.

**Заключение.** Впервые продемонстрировано наличие связи между гуанилиновой и пролактиновой осями при холестазах, посредником которой может служить NBCe1.

### ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ В ОЦЕНКЕ РИСКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ЖЕНСКОГО ОРГАНИЗМА

Цатурян Л. Д.\*, Козырева А. В.

*ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Ставрополь*

\*e-mail: L\_tsaturian@mail.ru

В последние десятилетия отмечается увеличение эндокринных расстройств в женском организме, связанных с метаболическими нарушениями (МН). Несомненный интерес представляет выявление факторов риска развития МН на основе мониторинга морфологических показателей.

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. Исследуемые: студентки (русские: n=45, индианки: n=38, узбечки: n=21) в возрасте от 18 до 21 года.

У девушек были проанализированы показатели, определяющие морфологические особенности организма – длина (ДТ) и масса тела (МТ), окружность талии (ОТ), обхват грудной клетки (ОГК) и бёдер (ОБ). Следующим этапом оценивали морфологический профиль с помощью индексов Брока-Бругша (ИББ), Пинье (ИП), талия/бёдра (ИТБ).

Результаты подвергнуты статистической обработке, достоверным считается уровень при значении t-критерия Стьюдента  $p < 0,05$ .

Анализ полученных данных показал, что наиболее высокорослыми ( $p < 0,001$ ) являются русские девушки (165,68±0,79), а низкорослую среднюю достоверную ( $p < 0,01$ ) величину обнаружили у индианок (156,76±0,91). Увеличение МТ выявлено у русских девушек (58,01±1,22) и снижение – у индианок (55,25±2,09).

Проведенное соматотипирование среди девушек разных этнических групп, выявило однонаправленную тенденцию в преобладании нормостенического типа телосложения.

Результаты исследования весоростовых соотношений ИББ иллюстрируют преобладание нормального веса – 73,3 %, 71,1 %, 80,9 %. Дефицит МТ выявлен у русских девушек – 17,8 %, наименьшее значение – у девушек-узбечек (4,8 %). Наличие избыточного веса у индианок (15,7 %) свидетельствует о снижении уровня физической активности.

ИП – показатель, характеризующий крепость телосложения человека. У 28,9 % русских преобладает хороший показатель крепости телосложения, связанный с высокими показателями МТ и ОГК. Средний уровень выявлен у 52,4 % узбечек, слабый – у индианок – 28,9 %.

По результатам ИТБ большинство девушек находится в пределах нормы, у 26,3 % индианок – показатель выше нормы, что свидетельствует о андроидном типе распределения жировой ткани. Показатель ниже нормы встречается у русских девушек – 20 %, что предполагает снижение риска развития МН.

Изучив особенности морфологического профиля в оценке риска МН женского организма, мы пришли к выводу, что наиболее высокорослыми с максимальной МТ оказались русские девушки, низкорослые с наименьшей МТ – индийские девушки. Выявленный высокий риск развития МН свидетельствует о неравномерном распределении жировой ткани в группе индийских девушек.

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И ИЗМЕНЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У МЫШЕЙ ЛИНИИ ICR (CD1) НА ФОНЕ ВЫСОКОЖИРОВОЙ ДИЕТЫ И ДИЕТЫ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ КЛЕТЧАТКИ**

Шепилова В. А.<sup>1,2\*</sup>, Иккерт О. П.<sup>1,2</sup>, Кривенко А. С.<sup>2</sup>, Кабачкова А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск,

<sup>2</sup>Новосибирский государственный аграрный университет (Томский сельскохозяйственный институт-филиал), г. Томск

\*e-mail: shepilova.valeria@yandex.ru

Диета как один из мощных адаптивных механизмов, способствует интеграции организма в конкретную среду. Исследования последних лет подтверждают наличие взаимосвязи между состоянием микробиоты кишечника, центральной нервной системой и сложным эмоциональным поведением (Foster et al., 2016; Sudo, 2016). Интерес представляет не только оценка связи между поведенческими реакциями и диетой, а также адаптацией микробиоты к этим изменениям, но и скорость возникновения этих изменений при смене типа питания. Цель исследования: оценить динамику поведенческих реакций и изменения микробиоты кишечника у мышей линии ICR (CD1) при переходе с обычного рациона на высокожировую диету и диету с повышенным содержанием клетчатки. Исследования проводились на 15 аутбредных самцах линии ICR (CD1): контрольная группа (КГ) – стандартная диета с содержанием жира 18 %; первая экспериментальная группа (ЭГ-Ж) – диета с повышенным содержанием жиров (до 40 % насыщенных жиров); вторая экспериментальная группа (ЭГ-К) – диета с повышенным содержанием клетчатки (до 40 % клетчатки). Ежедневно фиксировали двигательную активность и изменения в поведении. Одновременно с этим наблюдали изменения состояния микрофлоры по количеству жизнеспособных условно-патогенных микроорганизмов и пробиотических микроорганизмов. Начиная со 2 недели эксперимента у мышей ЭГ-Ж по сравнению с КГ наблюдались повышение уровня тревожности, возросла агрессивность поведения и отсутствие рефлекса гнездования. При этом мыши ЭГ-К имели уровень тревожности даже ниже, чем в КГ. Также в этой группе было отмечено снижение двигательной активности и отсутствие интереса к новому предмету. Это косвенно может указывать на развитие депрессивноподобного состояния. К 3 неделе эксперимента на фоне ухудшения процессов обучаемости и невосприимчивости к новому объекту были зафиксированы количественные сдвиги в составе кишечной микрофлоры. У мышей группы ЭГ-Ж достоверно увеличилось количество условно-патогенных микроорганизмов, при неизменном количестве молочнокислых бактерий в сравнении с КГ. У мышей группы ЭГ-К произошло значимое увеличение количества молочнокислых бактерий и уменьшение количества условно-патогенных в сравнении с КГ. К 6 недели эксперимента эмоциональное поведение мышей во экспериментальных группах выровнялось при сохраняющихся изменениях микрофлоры. В совокупности это отражает адаптивные реакции со стороны нервной системы и перестройку микробиоты кишечника при модулирующем влиянии диет различного типа.

**ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНОВОЙ И БРОМОКРИПТИНОВОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВНИ ИНСУЛИНА, ЛЕПТИНА И ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС С ДИАБЕТОМ, ИНДУЦИРОВАННЫМ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ ДИЕТОЙ**

Шпаков А. О.\*, Деркач К. В., Зорина И. И., Басова Н. Е., Печальнова А. С., Шарова Т. С.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alex\_shpakov@list.ru

Широко применяемым подходом для коррекции метаболических и гормональных показателей при сахарном диабете 2 типа (СД2) является использование метформина (МФ). МФ действует как на периферические ткани-мишени, так и на ЦНС, нормализуя метаболизм нейронов и центральную регуляцию инсулиновой чувствительности. Имеются данные о положительном влиянии при СД2 на энергетический обмен агониста дофаминовых рецепторов 2 типа (D2R) – бромокриптина-мезилата (БKM). Однако, при диете-индуцированном СД2 механизмы действия МФ на гипоталамические системы изучены недостаточно, а в случае БKM такие данные отсутствуют. Цель работы состояла в изучении влияния 4-недельного лечения самцов крыс с СД2, индуцированным высококалорийной диетой (насыщенные жиры+легкие углеводы), с помощью МФ (200 мг/кг/сутки) и БKM (450 мкг/кг/сутки) на уровни инсулина и лептина и на экспрессию генов, кодирующих сигнальные и митохондриальные белки, в гипоталамусе. Лечение СД2-крыс МФ и БKM снижало массу тела и жировой ткани, постпрандиальные уровни глюкозы, инсулина и лептина, улучшало толерантность к глюкозе и частично восстанавливало инсулиновую чувствительность, причем действие МФ было выражено в большей степени. Обработка МФ нормализовала уровни инсулина и лептина в гипоталамусе, сниженные при СД2, и соотношение концентрации лептина в гипоталамусе и плазме повышалось в 4 раза. Лечение БKM в меньшей степени влияло на гипоталамические уровни инсулина и лептина, но в группе СД2+БKM уровни этих гормонов, в отличие от группы СД2, не отличались от таковых в контроле. МФ повышал экспрессию гена меланокортинового рецептора 4 типа (*MCR4*), нормализуя соотношение *MCR4/MCR3* в гипоталамусе диабетических крыс. Соотношение генов анорексигенных (*POMC*) и орексигенных (*AgRP*, *NPY*) факторов в группе СД2+МФ нормализовалось, чем было обусловлено снижение приема пищи. БKM также нормализовал соотношение

MC4R/MC3R, и повышал экспрессию гена POMC. БКМ также повышал экспрессию DIR и снижал экспрессию D2R, как следствие гиперактивации D2R. МФ и БКМ повышали экспрессию гена серотонинового рецептора 5-HT2CR, контролирующего пищевое поведение, а также нормализовали экспрессию митохондриальных белков Dcp1 и Mfn2, что указывает на восстановление митохондриальной динамики. Таким образом, гипоталамические системы являются важнейшей мишенью МФ и БКМ терапии при СД2, обуславливая их эффекты на пищевое поведение, периферический гомеостаз и чувствительность к инсулину и глюкозе.

*Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

## **Симпозиум Физиология почек и водно-солевого обмена: фундаментальные и клинические аспекты**

### **СНИЖЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МЕМБРАННОГО РЕЦЕПТОРА RAQR5 СВЯЗАНО С ОТСУТСТВИЕМ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОГЕСТЕРОНА В МОДЕЛИ ОБСТРУКТИВНОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС**

Абрамичева П. А.<sup>1\*</sup>, Семенович Д. С.<sup>1</sup>, Зорова Л. Д.<sup>1,2</sup>, Певзнер И. Б.<sup>1,2</sup>, Соколов И. А.<sup>1,3</sup>, Попков В. А.<sup>1,2</sup>, Казаков Е. П.<sup>1</sup>, Зоров Д. Б.<sup>1,2</sup>, Плотников Е. Ю.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

<sup>3</sup>Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, г. Москва

\*e-mail: abramicheva.polina@belozersky.msu.ru

Фиброз является тяжелым осложнением хронической болезни почек (ХБП). Происходящее при этом накопление белков внеклеточного матрикса служит характерной чертой тубулоинтерстициального фиброза, приводящего к терминальной стадии почечной недостаточности (Zeisberg, Neilson, 2010). В связи с высокой частотой встречаемости ХБП и смертностью от нее активно ведется поиск терапевтических подходов, способных предотвращать как развитие ХБП, так и ее основные проявления, такие как фиброз почки. Известно, что стероидные гормоны обладают нефропротекторным эффектом, однако роль прогестерона в физиологии почек и возможности использовать его для лечения фиброза изучены слабо. В данной работе мы исследовали механизм влияния прогестерона на развитие фиброза почки в модели односторонней обструкции мочеточника (UUO) у крыс, которая имитирует хроническую обструктивную нефропатию человека (Martínez-Klimova et al., 2019). Самки крыс линии Вистар были разделены на 5 экспериментальных групп: интактные крысы (N), с UUO (UUO), с овариэктомией (OVX), UUO с овариэктомией (OU) и OU с подкожным введением прогестерона (P). Экспрессию ключевых маркеров фиброза, провоспалительных цитокинов, мембранных (RAQR5) и ядерных (PGR) рецепторов прогестерона и активность матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2) анализировали в поврежденных и контралатеральных почках крыс с помощью реал-тайм ПЦР, вестерн-блоттинга, зимографии и гистохимического окрашивания по Маллори. Во всех группах с UUO экспрессия RAQR5 снижалась в почке с обструкцией, в то время как в правой интактной почке количество мРНК рецепторов оставалось близким к уровню экспрессии у интактных крыс. Было показано повышение экспрессии генов ключевых маркеров фиброза (COL1A1, FN1, MMP2, TIMP1, TIMP2), уровня белка  $\alpha$ -SMA и отложения коллагеновых волокон, а также рост активности MMP2 в группах UUO и OU, но введение прогестерона не снижало данные показатели. Аналогичная картина показана для провоспалительных цитокинов IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL18. Вероятно, основной причиной отсутствия влияния прогестерона на экспрессию цитокинов и MMP2, а также на экспрессию маркеров фиброза является значительно сниженная экспрессия RAQR5. Таким образом, мы впервые продемонстрировали снижение чувствительности почки к прогестерону в условиях тубулоинтерстициального фиброза за счет резкого падения уровня экспрессии мембранного рецептора прогестерона RAQR5, что сопровождается отсутствием нефропротекторного действия прогестерона в модели UUO.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-75-30009.*

### **МОДЕЛЬ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ НА ОСНОВЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ D-АРГИНИНА У КРЫС**

Балботкина Е. В. \*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: Liravega@mail.ru

Микроальбуминурия – ранний симптом и прогностический маркер прогрессирования почечной патологии. Известно, что органические катионы способны снижать плотность отрицательных зарядов в структурах гломеруляр-



ного фильтра, увеличивая его проницаемость для белков. Актуальна разработка модели микроальбуминурии, вызванной минимальными изменениями гломерулярного фильтра, которая позволит изучать влияние других факторов, способствующих потере белка, в том числе изменений почечной гемодинамики. Цель исследования – изучение влияния органических катионов, метиловых эфиров D-аргинина (D-AME) и D-нитроаргинина (D-NAME), на функции почек у крыс для разработки модели микроальбуминурии.

Самкам крыс линии Вистар в возрасте 3-5 мес внутривенно вводили 5 и 10 мг D-AME, 0.5 и 5 мг D-NAME или 0.9% NaCl в объеме 0.1 мл. Через 15 мин, 1 сут и 3 сут животных паивали водой (1 мл) и в части экспериментов для выявления скрытых изменений гломерулярного фильтра им инъецировали вазопрессин (АВП, 0.15 нмоль), провоцирующий повышение внутривенного давления. Собирали одну пробу мочи в течение 2 ч. Концентрацию альбумина,  $\beta$ 2-микроглобулина ( $\beta$ 2-MG) и иммуноглобулина G (IgG) в моче измеряли иммуноферментным методом. Дозы препаратов и показатели функции почек стандартизировали на 100 г массы тела.

D-AME (5 и 10 мг) и D-NAME (0.5 мг) не влияли на экскрецию общего белка и альбумина с мочой. D-NAME (5 мг) вызвал микроальбуминурию (12 [4; 19] против 3 [1.7; 5.3] мкг в контроле), которая сохранялась в течение следующих суток (12 [7; 16] мкг) и сопровождалась 3-кратным, но диагностически незначимым ростом экскреции  $\beta$ 2-MG и IgG. АВП у здоровых крыс вызвал микроальбуминурию (12 [7; 18] мкг), а у животных после введения D-NAME – протеинурию и выраженную альбуминурию (254 [56; 461] мкг) в день введения и на следующие сутки (338 [114; 809] мкг), а через 3 суток – микроальбуминурию (30 [25; 54] мкг).

Таким образом, введение D-NAME создает достаточную по селективности, продолжительности и величине эффекта модель микроальбуминурии, которая позволяет использовать ее для выявления действия физиологически активных веществ и фармакологических препаратов с предполагаемой нефропротективной или повреждающей активностью на гломерулярную фильтрацию белков.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00640.*

### **ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОЦЕССОВ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ С МЕХАНИЗМАМИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КОБАЛЬТА В ОРГАНИЗМ КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Гаглоева Р. М.<sup>1\*</sup>, Кадиева А. И.<sup>1</sup>, Брин В. Б.<sup>1,2</sup>, Гаглоева Э. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ

<sup>2</sup>Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, г. Владикавказ

\*e-mail: gagloeva.r.m.@mail.ru

Согласно данным современной литературы, кобальт относится к микроэлементам, участвующим в биологических процессах организма, однако длительное избыточное поступление металла в организм вызывает нарушения морфофункционального состояния почек. Механизмы нефротоксического действия металла связываются с деструктивным действием оксидативного стресса, поражением биологических мембран, развитием эндотелиальной дисфункции и нарушением микрогемодинамики (Дзугкоев и соавт., 2018). Однако комплексных исследований, посвященных изучению патофизиологических особенностей нарушений взаимосвязанных систем перекисного окисления липидов и гемостаза, обуславливающих развитие токсической нефропатии не проводилось. Целью данной работы было изучение взаимосвязи процессов мочеобразования с механизмами нарушений в системе гемостаза при длительном введении избытка кобальта в организм крыс. Исследования показали, что внутрижелудочное введение хлорида кобальта в дозе 2 мг/кг в эксперименте на крысах самцах линии Wistar в течение двух месяцев оказывает прокоагуляционное действие на процессы системы гемостаза, вызывает увеличение количества тромбоцитов и степени их агрегации, увеличение содержания фибриногена и активности протеина С, уменьшение активности антитромбина, укорочение времени полимеризации фибринмономеров и спонтанного эуглобулинового лизиса. Корреляционный анализ выявил достоверные связи изменения показателей системы гемостаза с нарушением основных показателей мочеобразовательной функции почек и уровня активности антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы на фоне токсического действия кобальта. Результаты опытов позволяют считать целесообразным изучение возможности профилактирования нефротоксического действия кобальта с применением средств коррекции патокоагуляционного действия металла.

**ВЗАИМОСВЯЗИ МЕХАНИЗМОВ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК С НАРУШЕНИЕМ ПРОЦЕССОВ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ И ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ДЕЙСТВИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ. ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА**

Гаглюева Э. М.<sup>1,2\*</sup>, Брин В. Б.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Осетинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владикавказ

<sup>2</sup>Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра Российской академии наук, г. Владикавказ

\*e-mail: mira-med@yandex.ru

Ранее было показано, что поступление некоторых тяжелых металлов, в том числе хрома в организм экспериментальных животных приводит к развитию токсической нефропатии, сопровождающейся значительными нарушениями в системе гемокоагуляции и увеличением активности процессов липопероксидации (Брин и соавт., 2020). Целью настоящей работы было изучение механизмов профилактирования нефротоксического действия хрома при внутрижелудочном введении бихромата калия в дозе 0,5 мг/кг в течение двух месяцев, их взаимосвязи с изменением гемодинамических и гемокоагуляционных показателей при внутрижелудочном введении антиоксиданта мелатонина в дозе 5 мг/кг в эксперименте на крысах самцах линии Wistar. Проведенные исследования показали, что введение гормона эпифиза мелатонина при интоксикации хромом способствует профилактике нарушений состояния водо-электролитовыделительной, осморегулирующей и концентрирующей функции почек, уменьшению уровня протеинурии. Профилактическое ведение мелатонина вызывает уменьшение выраженности сдвига показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, антикоагулянтной и фибринолитической систем, а также способствует уменьшению тромбинемии при токсическом воздействии хрома. Показатели линейного (Vas, Vakt) и объемного кровотока (Qas, Qam), PI–индекс пульсации Гослинга, отражающий упруго-эластические свойства артерий, RI–индекса периферического сопротивления Пурсело были более сохранены. Корреляционный анализ выявил достоверные связи изменения показателей системы гемостаза с восстановлением основных показателей микроциркуляции, мочеобразовательной функции почек, уровня процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы при профилактическом введении мелатонина на фоне токсического воздействия хрома. Результаты опытов позволяют считать целесообразным применение мелатонина с целью разработки методов профилактики и коррекции нефротоксического действия хрома.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Дзугкоев С. Г.\*, Хубулова А. Е., Дзугкоева Ф. С.

Институт биомедицинских исследований – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ

\*e-mail: patbiochem@mail.ru

Неослабевающий интерес современной медицинской науки к проблеме сахарного диабета (СД) обусловлен значительной распространенностью заболевания в мире и в России, в том числе. Обязательным спутником СД являются сосудистые осложнения: нефропатия (НП), ретинопатия и нейроангиопатии. Наиболее тяжелой формой этих сопутствующих патологий является НП, способствующая у 40 % больных СД развитию недостаточности функции почек. Более 30 % больных сахарным диабетом 1 и 2 типов с патологией почек нуждаются в гемодиализе. Целью исследования является изучение изменений метаболических и функциональных показателей со стороны почек и миокарда у больных СД типа 2 и возможности обоснования оптимизации лечения. Исследования были проведены на 39 больных СД типа 2 с нефропатией и изменениями в миокарде. Отбор был произведен с добровольного информированного согласия больных на базе ГБУЗ «РЭД» МЗ РСО-Алания (г. Владикавказ), исследование показателей проведены в лаборатории патобиохимии ИБМИ ВНЦ РАН. При отборе больных соблюдали принципы Хельсинской декларации (1964 г) и этические стандарты. Определяли показатели ПОЛ-АОС, содержание суммарных метаболитов NO (NOx), липидный профиль крови, основные процессы мочеобразования, показатели, характеризующие изменения в миокарде. Данные обрабатывали методом вариационной статистики с расчетом среднего арифметического, ошибки среднего, используя программу Statistica и Microsoft Excel. Анализ данных показал полиурию, протеинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ/1,73м<sup>2</sup>). Нарушения почек осложнились ишемией миокарда. Данные ЭКГ-исследования у больных СД типа 2 показали наличие гипертензии, признаки гипертрофии миокарда и нарушение сердечного ритма. Гипергликемия и гликирование гемоглобина вызвали гипоксию тканей и продукцию активных форм кислорода. Это индуцировало активацию ПОЛ, гемодинамические изменения в нефроне, повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах и снижение активности СОД, каталазы, уровня конечных метаболитов NO (NOx), являющегося маркером дисфункции эндотелия и гипертензии, как фактора риска гемодинамических изменений в нефроне. Сопутствующими факторами дисфункции эндотелия

были гиперхолестеринемия и повышение ХС ЛПНП. В заключении отмечаем наличие взаимосвязи метаболических и функциональных изменений при патологии почек. Полученные результаты являются основанием для дальнейших исследований по оптимизации лечения больных.

### **ВЛИЯНИЕ ГОРМОНОВ НЕЙРОГИПОФИЗА НА ЭКСКРЕЦИЮ БЕЛКОВ ПОЧКАМИ У КРЫС**

Кутина А. В.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: kutina\_anna@mail.ru

Вазопрессин (АВП) – один из основных факторов, способствующих прогрессированию протеинурии при метаболическом синдроме, диабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности. Вопрос о механизме влияния АВП на прогрессирование альбуминурии остается открытым. Цель работы – изучение действия гормонов нейрогипофиза на экскрецию альбумина. В задачи входило исследование эффектов АВП, окситоцина (ОТ) и антагонистов V-рецепторов на выведение альбумина у здоровых животных, а также на модели микроальбуминурии, вызванной минимальными повреждениями гломерулярного фильтра.

Эксперименты выполнены на самках крыс Вистар в возрасте 2–4 мес. Все дозы препаратов и показатели функции почек рассчитывали на 100 г массы тела. Микроальбуминурию моделировали внутрибрюшинным введением метилового эфира D-нитроаргинина (D-NAME, 5 мг). Для снижения уровня эндогенного АВП и стандартизации водного баланса животных напоявали водой (1 мл). АВП (0.005 нмоль и 0.15 нмоль) и ОТ (0.015 нмоль) вводили крысам внутримышечно, V<sub>2</sub>-антагонист (1.5 нмоль) и V<sub>1a</sub>-антагонист (2 нмоль) – внутрибрюшинно. Собирали одну общую пробу мочи у каждой крысы в течение 2 ч, анализировали уровень общего белка, альбумина и иммуноглобулина G (Ig G).

У здоровых крыс АВП в дозе 0.005 нмоль (активирует преимущественно V<sub>2</sub>-рецепторы) и ОТ не влияли на экскрецию альбумина, а АВП в дозе 0.15 нмоль (активирует все подтипы V-рецепторов) провоцировал появление микроальбуминурии. На модели нарушения свойств гломерулярного фильтра, вызванного введением D-NAME, АВП в дозе 0.005 нмоль и ОТ привели к нормализации экскреции альбумина, а АВП в дозе 0.15 нмоль провоцировал выраженную протеинурию, экскреция альбумина возросла в 100 раз, Ig G – в 10 раз. Блокада V<sub>2</sub>-рецепторов усугубила потерю белка, вызванную D-NAME и АВП (0.15 нмоль), а блокада V<sub>1a</sub>-рецепторов полностью ее предотвратила, экскреция альбумина, Ig G и общего белка у крыс соответствовала нормальному уровню.

Таким образом, АВП при высокой концентрации в крови усиливает фильтрацию белков в почке, этот эффект опосредован V<sub>1a</sub>-рецепторами и в зависимости от барьерных свойств гломерулярного фильтра приводит к развитию микроальбуминурии или выраженной протеинурии. Стимуляция ОТ-рецепторов и V<sub>2</sub>-рецепторов оказывает нефропротективное действие. Выявленные механизмы действия нейрогипофизарных гормонов на экскрецию альбумина открывают новые перспективные терапевтические мишени для коррекции гломерулярных дисфункций.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00640.*

### **РОЛЬ СИСТЕМЫ ВАЗОПРЕССИНА В ПАТОЛОГИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

Лебедева С. А.\*, Маргарян А. Г., Мутиг К.

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва*

\*e-mail: lebedeva502@yandex.ru

**Введение.** В настоящее время продемонстрирована связь между повышенным уровнем вазопрессина (ВП) в плазме крови и патофизиологией хронической болезни почек (ХБП), развивающейся как осложнение диабетической нефропатии (ДН). Повышенный уровень глюкозы стимулирует высвобождение ВП, проявляющего антидиуретическое действие путем активации рецептора вазопрессина 2 типа (V2R) в почках и адаптивные метаболические эффекты за счет стимуляции рецепторов V1a (V1aR) и V1b (V1bR) в других органах. Согласно нашей гипотезе, V1aR представляют большой интерес в качестве новой терапевтической мишени для замедления прогрессирования ХБП.

**Методы исследования.** Крыс-самцов линии Sprague Dawley содержали на диете с высоким содержанием жиров в течение 1 года. Сахарный диабет (СД) индуцировали ежедневным введением стрептозотоцина (STZ) в течение 6 дней (20 мг/кг, внутрибрюшинно). Животные с уровнем глюкозы в крови выше 8 ммоль/л были рандомизированы на группы (n = 10): 1 группа – крысы с СД (положительный контроль, К+), 2 группа – крысы с СД, получавшие агонист V1aR (1 мкг/кг, подкожно), 3 группа – крысы с СД, получавшие антагонист V1aR (1 мкг/кг, подкожно). У животных всех групп спустя 12 недель определяли суточный диурез, клиренс креатинина, в сыворотке крови и моче – уровень глюкозы, электролитов, креатинина, альбумина и общего белка, в крови – гликозилированный гемоглобин. Для гистопатологического исследования были взяты образцы почек крыс.

**Результаты.** Антагонист V1aR по сравнению с К+ снижал диурез на 64 %, оказывал выраженный гипоглике-

мический эффект и уменьшал на 30 % абсолютную экскрецию альбумина у крыс со STZ-интоксикацией. Напротив, агонист V1aR усугублял течение ДН. Так, при стимуляции V1aR агонистом увеличивалась фракционная экскреция натрия у диабетических животных в 17,4 раза, почти в 3 раза повышалась абсолютная экскреция альбумина и в 6 раз уменьшался клиренс креатинина. Гистопатологический анализ выявил нефропротективный эффект антагониста V1aR при развитии хронических почечных осложнений.

**Заключение.** Антагонист V1aR обладает терапевтическим потенциалом для профилактики или замедления течения ДН, тем самым, снижая риск развития ХБП.

### **ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА (NO) НА ГИДРОУРЕТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИЮ И СОСТОЯНИЕ ИНТЕРСТИЦИЯ ПОЧЕЧНОЙ МЕДУЛЛЫ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ВАЗОПРЕССИНА В КРОВИ**

Правикова П. Д.<sup>1\*</sup>, Курляндчик Т. С.<sup>1</sup>, Иванова Л. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск

\*e-mail: PollyPravi@yandex.ru

Одним из главных компонентов интерстиция почечной медуллы, где реализуется процесс осмотического концентрирования, является гиалуронан (ГН), формирующий в сосочке почки барьер на пути реабсорбции солей и воды. Помимо основного регулятора осмотического гомеостаза, гормона вазопрессина, тиреоидная система являются одним из важных участников в системе регуляции водно-электролитного баланса. Гипотиреоз сопровождается нарушением осморегулирующей функции (Chen et al., 2005), однако изменения внеклеточного матрикса почечной медуллы при гипотиреозе остаются неизученными. Данные о развитии тканевых отеков при гипотиреозе вследствие увеличения содержания муцинов и ГН (Hoesly et al., 2018) позволяют предположить, что дисфункция щитовидной железы приводит к изменению состояния интерстиция почки. Поскольку при гипотиреозе увеличивается активность оксида азота (NO) в почечной ткани (Sarati et al., 2013), целью исследования явилось выявление роли NO в механизмах структурных изменений интерстиция почечной медуллы при гипотиреозе у крыс WAG и у ВП-дефицитных крыс Brattleboro. Моделирование гипотиреоза осуществлялось в условиях 6-недельного потребления раствора метимазола (Германия, merk). Установлено, что гипотиреоз у крыс WAG не приводит к изменениям параметров гидроуретической функции, тогда как для крыс Brattleboro характерен антидиурез вследствие активации реабсорбции осмотически свободной воды. Предполагается, что отсутствие изменений уровня гидроуреза у крыс WAG при гипотиреозе обусловлено увеличением в медуллярной зоне почки содержания гиалуронана, основного компонента интерстиция, образующего барьер на пути диффузии воды и ионов. У крыс Brattleboro стимуляция концентрирующей функции при гипотиреозе не сопровождается существенными изменениями состояния внеклеточного матрикса. Установлено, что NO играет существенную роль в изменении структуры почечного интерстиция у крыс WAG в условиях гипотиреоза. Блокада синтеза NO (L-NAME) приводит к устранению выявленных при гипотиреозе преобразований внеклеточного матрикса почки в связи с изменением до базальных значений контрольной группы уровня экспрессии гена гиалуронан-синтазы (*HAS2*), кодирующий фермент синтеза ГН. Результаты исследования позволяют заключить, что гипотиреоз приводит к нарастанию содержания ГН в интерстиции почечной медуллы, причем ключевую роль в проявлении данного эффекта играет NO, базальная активность которого в сосочке почки зависит от уровня вазопрессина в крови.

### **НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА ТРЕХ МОДЕЛЕЙ IN VIVO**

Соболев В. Е.\*, Соколова М. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: vesob@mail.ru

Целью настоящего исследования было изучение механизмов нефротоксичности одного из типичных представителей ФОС – параоксона (РОХ) на трех моделях острого отравления у беспородных крыс линии Вистар.

В первой модели (M1, группа РОХ2х) РОХ вводили двукратно в дозах 110 мкг/кг и 130 мкг/кг подкожно с интервалом 1 час. Во второй модели (M2, группа СВРОХ) за 1 ч до отравления РОХ в дозе 130 мкг/кг подкожно проводили предварительное ингибирование активности карбоксиэстеразы введением специфического ингибитора крезилбензодиоксафосфориноксида (CBDP, 3,3 мг/кг внутривнутрибрюшинно). В третьей модели (M3) РОХ вводили подкожно однократно в дозах LD16 (241 мкг/кг), LD50 (250 мкг/кг) и LD84 (259 мкг/кг).

Наблюдение за животными и отбор проб проводили через 1, 3 и 7 суток после воздействия. Клиренс эндогенного креатинина снизился через 24 часа в группе РОХ2х ( $p = 0,011$ ). Глюкозурия наблюдалась у крыс через 24 ч после воздействия РОХ как в моделях M1, так и в моделях M2. Через 3 суток у крыс группы СВРОХ происходило увеличение экскреции с мочой хондроитинсульфата ( $p = 0,024$ ) и кальбиндина ( $p = 0,006$ ).

Морфометрический анализ почек крыс группы СВРОХ (модель M2) выявил увеличение площади почечных телец, увеличение диаметра просвета проксимальных извитых канальцев и сужение диаметра дистальных канальцев.

В модели M3 гистопатологические и ультраструктурные изменения в почках обнаружены после воздействия

РОХ в дозах LD50 и LD84. В период от 24 ч до 3 суток наблюдалось расширение боуеновой капсулы. В эпителии проксимальных канальцев выявлено растяжение базального лабиринта, присутствие пикнотических ядер, десквамация микроворсинок на апикальной поверхности. В эпителии дистальных канальцев наблюдалось частичное набухание и разрушение митохондрий и пикнотических ядер, ядра смещались к апикальной поверхности клеток. После 7 суток воздействия РОХ в группах LD50 и LD84 наблюдалось увеличение толщины базальной мембраны клубочков.

Сравнительный анализ результатов трех моделей острого отравления ФОС в сроки от 24 часов до 3 суток после воздействия показал, что признаки нефротоксичности РОХ выявляются независимо от предшествующего ингибирования активности карбоксилэстеразы.

*Работа поддержана государственным заданием ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

## **Постерная секция: Физиология почек и водно-солевого обмена: фундаментальные и клинические аспекты**

### **ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОЙ И ВАЗОПРЕССОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВАЗОПРЕССИНА И ВАЗОТОЦИНА У КРЫС IN VIVO**

Боголепова А. Е. \*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: bogolepoffa@mail.ru

Антидиуретический гормон (АДГ) создает условия для стабилизации объема клеток благодаря поддержанию осмоляльности и соответствия объема крови емкости сосудистого русла (Наточин, 2003), реализуя физиологические эффекты через разные подтипы рецепторов. Задачей настоящей работы являлась разработка методики одновременного измерения артериального давления (АД) и сбора мочи у крыс для сравнительного исследования сосудистого и ионорегулирующего эффектов АДГ.

Эксперименты проводили на наркотизированных телазолом (5 мг, премедикация атропином 0,005 мг) самках крыс линии Вистар с соблюдением стандартов работы с лабораторными животными. Четырехкратное измерение АД у крыс производили неинвазивным методом на двухканальной установке Coda (Kent Scientific Co, США): после контрольного измерения производилась инъекция 0,05 нМ аргинин-вазопрессина (АВП) или аргинин-вазотоцина (АВТ, Sigma Aldrich, США), в контрольной группе - 0,9% раствора хлорида натрия. 2 нМ антагониста  $V_{1a}$ -рецепторов вазопрессина (H-5350, Bachem, Швейцария) инъекцировали за 20 минут до введения гормонов. Прирост давления рассчитывался как разность АД до и после инъекции препаратов крысе. Мочу собирали через мочевые катетеры в течение 2 часов. Концентрацию ионов натрия и калия в пробах мочи измеряли на пламенном фотометре Sherwood-420 (Великобритания), креатинина - на автоматическом биохимическом анализаторе Erba XL-200 (Чехия). Полученные данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Сравнение между группами производилось с использованием одно- или двухфакторного дисперсионного анализа и теста Холм-Шидака для попарного сравнения средних. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Инъекция АВП повышает диурез с  $0,0054 \pm 0,0009$  до  $0,0075 \pm 0,0012$  мл/мин, но не влияет на выведение натрия, калия и уровень АД. Под действием АВТ на фоне повышения диуреза (с  $0,0074 \pm 0,001$  до  $0,028 \pm 0,007$  мл/мин,  $p < 0,05$ ) отмечаются резкое нарастание экскреции натрия (с  $0,48 \pm 0,07$  до  $6,8 \pm 0,8$  мкмоль/мл/мин,  $p < 0,05$ ) и увеличение АД со  $139,9 \pm 2,6$  до  $152,1 \pm 3,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) которые купируются при предварительном введении антагониста  $V_{1a}$ -рецепторов вазопрессина.

Предложена неинвазивная методика, позволившая в рамках одного эксперимента оценить влияние гормонов на выведение натрия почкой и уровень артериального давления у крыс. Показано, что реализуемый через  $V_{1a}$ -рецепторы вазопреpressorный и натрийуретический эффекты у крыс в большей степени выражены не у их основного антидиуретического гормона - АВП, а у АВТ, играющего ведущую роль в регуляции водно-солевого обмена у всех позвоночных, за исключением млекопитающих.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **УЧАСТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ НЕФРОПАТИИ ПРИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Дзугкоев С. Г. \*, Дзугкоева Ф. С., Маргиева О. И., Хубулова А. Е.

*Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», г. Владикавказ*

\*e-mail: patbiochem@mail.ru

Сосудистые осложнения являются частью токсического воздействия солей тяжёлых металлов, в том числе и ацетата свинца. Гидрофобные молекулы тяжёлых металлов, попадая в кровь, оказывают негативное влияние на эндотелий сосудов. Образующиеся АФК оказывают влияние на уровень продукции оксида азота (NO). Развивается дисфункция эндотелия, сопровождающаяся функциональными нарушениями со стороны почек и печени. Можно допустить участие в развитии патологического процесса дефицита L-аргинина как индуктора экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) вследствие его превращения в АДМА и L-NAME, играющих конкурентную роль с L-аргинином и снижающих его биодоступность для eNOS. Принимая во внимание также и нарушение липидного обмена при интоксикации, исследовали влияние L-NAME и L-аргинина на показатели эндотелиальной функции. В эксперименте на крысах определяли концентрацию малонового диальдегида (МДА); состояние АОС оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и концентрации церулоплазмينا (ЦП). Определяли концентрацию общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТАГ, а также концентрацию NOx. Полученные данные показали развитие окислительного стресса, снижение содержания NOx в сыворотке крови, повышение содержания общего ХС и ХС ЛПНП. Введение L-NAME на фоне интоксикации вызвало значимое повышение содержания МДА в эритроцитах, клетках коркового и мозгового вещества почек и гепатоците, уменьшение уровня СОД, повышение активности каталазы и концентрации ЦП. Исследования уровня экспрессии eNOS при интоксикации и L-NAME показало ингибирование фермента на 23,9%. В противоположность этому введение L-аргинина вызвало угнетение ПОЛ, снижение содержания МДА в эритроцитах, гомогенатах почечной ткани и в гепатоците, а также повышение содержания NOx в крови, вследствие возрастания уровня экспрессии eNOS на 29,05%. Коррекция метаболических нарушений L-аргинином сопровождалась улучшением функционального состояния почек: снижением повышенного объёма диуреза, натрийуреза, вследствие снижения канальцевой и реабсорбции воды и натрия. В гомогенатах коркового и мозгового слоёв почечной ткани и гепатоците повысилась активность Na, K-АТФазы. Повышенные уровни органо-специфических ферментов АлАТ, АсАТ, ГГТП и щелочной фосфатазы на фоне свинцовой интоксикации и L-NAME под влиянием лечения L-аргинином статистически достоверность снизились. Введение L-NAME крысам при свинцовой интоксикации вызвало противоположные L-аргинину результаты, что подтвердило конкурентоспособность L-аргинина.

#### **МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА D-НИТРОАРГИНИНА НА ПОЧКИ КРЫС**

Каравашкина Т. А.\*, Селивёрстова Е. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: tanajkan@yandex.ru

Величина молекул и электрический заряд – основные параметры, препятствующие гломерулярной фильтрации белков. Для анализа роли анионных компонентов почечных клубочков предложено использовать низкомолекулярные органические катионы, которые потенциально могут нейтрализовать заряд. Целью исследования было определение экскреции альбумина с мочой, изучение ультраструктуры клубочков и определение плотности анионных сайтов в компонентах гломерулярного фильтра почек крыс в контроле и после введения метилового эфира D-нитроаргинина (D-NAME).

Самкам крыс линии Вистар в возрасте 2-4 месяцев внутрибрюшинно вводили 5 мг D-NAME или 0.9% NaCl в объёме 0.1 мл и через 30 минут паивали 1 мл воды (для стандартизации условий водного баланса), затем либо собирали мочу в течение 2 часов (по n = 10), либо в хвостовую вену инъецировали 0.16 мл 0.5% полиэтиленамина (PEI) для маркировки анионных сайтов, и через 1 час животных наркотизировали телазолом, и забирали почки для морфологических исследований (по n = 5). Дозы вводимых препаратов и показатели функций почек стандартизировали на 100 г массы тела. Альбумин в моче измеряли иммуноферментным методом. Для электронно-микроскопических исследований образцы коры почек фиксировали рутинным методом, но для выявления PEI образцы инкубировали в растворе 2.5% глутарового альдегида с добавлением 2% фосфорно-вольфрамовой кислоты.

Введение крысам D-NAME привело к развитию микроальбуминурии (18 (9; 30) мкг против 3 (2.7; 3.2) мкг за 2 часа в контроле, p < 0.05). Методом электронной микроскопии изменений в ультраструктуре клубочков при действии D-NAME не выявлено. В контроле электронноплотная метка PEI визуализировалась главным образом в наружной и внутренней пластинке гломерулярной базальной мембраны. После введения D-NAME выраженная метка PEI в базальной мембране клубочка отсутствовала, что свидетельствует о взаимодействии D-NAME с отрицательно заряженными компонентами гломерулярного барьера.

Показано, что у крыс с D-NAME-индуцированной микроальбуминурией плотность маркированных PEI анионных сайтов в гломерулярном фильтре снижена, что подтвердило исходную гипотезу о влиянии малых катионных молекул на заряд-селективные свойства почечного фильтра. Таким образом, модель с введением D-NAME может быть успешно использована для выявления эффекта физиологически активных веществ на гломерулярную фильтрацию белков.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00640.*

**ИНДОМЕТАЦИН ОСЛАБЛЯЕТ ВЛИЯНИЕ ГЛУТОКСИМА НА ТРАНСПОРТ  $\text{Na}^+$   
В ЭПИТЕЛИИ КОЖИ ЛЯГУШКИ**

Мельницкая А. В.<sup>1,\*</sup>, Крутецкая З. И.<sup>1</sup>, Бадюлина В. И.<sup>1</sup>, Антонов В. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: amelnitskaya@spbu.ru

Кожа амфибий – классический модельный объект для исследования механизмов транспорта ионов через биологические мембраны. Ранее нами было показано, что транспорт  $\text{Na}^+$  в коже лягушки модулируется различными окисляющими агентами, такими как окисленный глутатион (GSSG) и иммуномодулятор глутоксим® (динатриевая соль GSSG с нанодобавкой d-металла; «ФАРМА-ВАМ», Санкт-Петербург). Глутоксим оказывает комплексное влияние на процессы редокс-регуляции в клетках, однако тонкие механизмы действия препарата далеки от полного понимания. Известно, что арахидоновая кислота (АК) и ее производные – важные сигнальные молекулы, участвующие в регуляции многих физиологических и патофизиологических процессов. В связи с этим, представлялось целесообразным исследовать возможную роль циклооксигеназного (ЦОГ) пути окисления АК в регуляции глутоксимом транспорта  $\text{Na}^+$  в эпителии кожи лягушки. В экспериментах использовали ингибитор ЦОГ индометацин, широко применяющийся в качестве нестероидного противовоспалительного средства.

Для регистрации вольт-амперных характеристик (ВАХ) кожи лягушки *Rana temporaria* использовали автоматизированную установку фиксации потенциала. Из ВАХ определяли электрические параметры кожи: ток короткого замыкания  $I_{sc}$ , потенциал открытой цепи  $-V_{oc}$  и трансэпителиальную проводимость  $g_T$ . Транспорт  $\text{Na}^+$  оценивали как амилорид-чувствительный  $I_{sc}$ . Статистический анализ проводили с применением t-критерия Стьюдента. Данные представлены в виде  $\bar{x} \pm s_x \cdot n$  (число опытов) = 10.

Обнаружено, что приложение 1 00 мкг/мл глутоксима к базолатеральной поверхности кожи лягушки стимулирует транспорт  $\text{Na}^+$ . Так,  $I_{sc}$  возрастает на  $34.12 \pm 7.46\%$ , а  $V_{oc}$  — на  $36.14 \pm 3.28\%$ . Изменение электрических характеристик кожи лягушки при преинкубации базолатеральной поверхности кожи с 40 мкМ индометацина в течение 30 мин перед добавлением к той же поверхности кожи глутоксима было следующим:  $I_{sc}$  увеличился на  $11.73 \pm 2.25\%$ , а  $V_{oc}$  — на  $12.04 \pm 3.05\%$ . Изменения величины  $g_T$  не наблюдалось.

Таким образом, нами впервые показано, что блокатор ЦОГ индометацин ослабляет стимулирующее действие глутоксима на транспорт  $\text{Na}^+$  в эпителии кожи лягушки. Полученные данные свидетельствуют об участии ЦОГ пути окисления АК в регуляторном действии глутоксима на транспорт  $\text{Na}^+$  в коже лягушки. Результаты указывают также на нежелательность совместного применения глутоксима и индометацина в клинической практике, т.к. это может привести к ослаблению их терапевтического эффекта.

Финансовая поддержка: Договор СПбГУ на выполнение научно-исследовательских работ № 05/03 от 12.03.2020.

**БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

Политыко Ю. К.\*, Малявко А. А., Серяпина А. А.

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения

Российской академии наук, г. Новосибирск

\*e-mail: polityko@bionet.nsc.ru

Артериальная гипертензия (АГ) – сложное мультифакторное заболевание с неясной этиологией. В развитии АГ задействован ряд систем организма: симпатическая нервная система, ренин-ангиотензин-альдостероновая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая системы, почечные и эндотелиальные механизмы. Также на патогенез гипертензии влияют генетические и средовые факторы. Одно из направлений исследований АГ – поиск регуляторных факторов, обеспечивающих роль почек в гомеостазе и регуляции АД. Цель данной работы – оценить функции почки в регуляции водно-солевого обмена и АД в условиях стресс-чувствительной артериальной гипертензии.

Исследование проводилось на самцах крыс линии НИСАГ с наследственной индуцированной стрессом артериальной гипертензией (n=10) и контрольной нормотензивной линии WAG (n=10), в возрасте 3-4 месяцев. Животные содержались в стандартных условиях конвенционального вивария ИЦиГ СО РАН (Новосибирск), со свободным доступом к сбалансированному корму и воде. Сбор суточной мочи производился в метаболических клетках для грызунов (Tecniplast, Italy). Биохимические исследования проводили на базе лаборатории эколого-ветеринарной генетики и биохимии Новосибирского государственного аграрного университета на полуавтоматическом анализаторе Photometer 5010V5 (ROBERT RIELE, Germany). Статистическая обработка данных (t-тест Стьюдента) проводилась с использованием пакета программ Statistica 8. Значения при  $p < 0.05$  считали статистически значимыми.

Были исследованы следующие биохимические показатели в суточной моче: глюкоза, общий белок, креатинин, мочевины, мочевая кислота.

Анализ полученных данных выявил значительное увеличение показателей суточного диуреза и скорости клубочковой фильтрации, что обусловлено повышенным АД экспериментальных животных, а также измененной внутривисцеральной гемодинамикой этих животных, как было показано ранее (Seryapina et al., 2017). Также было отмечено достоверно увеличенное количество белка в моче крыс НИСАГ, что может свидетельствовать о вероятной протеинурии.

*Финансовая поддержка: грант № 22-25-20025 Российского научного фонда совместно с Министерством науки Новосибирской области (соглашение № р-36 от 06.04.2022).*

### **НАРУШЕНИЕ РЕАБСОРБЦИИ БЕЛКА И МЕХАНИЗМОВ ЭНДОЦИТОЗА В ПОЧКЕ ТРАВЯНОЙ ЛЯГУШКИ ПРИ ПАРАЗИТАРНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Селивёрстова Е. В. \*, Пруцкова Н. П.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: elena306@yandex.ru

Выяснение молекулярных механизмов эпителиального транспорта в почках амфибий и его нарушений является важной проблемой физиологии почки низших позвоночных. Ранее нами было показано, что реабсорбция белка и экспрессия рецепторов эндоцитоза в почечных канальцах лягушек зависят от факторов внутренней и внешней среды, включая время года, условия питания и действие антидиуретического гормона. Существенное воздействие могут оказывать паразитарные инфекции, но детальных исследований влияния различных паразитов на метаболическую функцию почек амфибий не проводилось. Цель работы: влияние паразитарной инфекции на молекулярные механизмы реабсорбции белка в почках травяной лягушки (*Rana temporaria* L.). Задачи исследования: (1) идентификация паразитов и их локализация в ткани почки; (2) оценка морфологических изменений в инфицированных почках; (3) изучение влияния инфекции на реабсорбцию белка и распределение молекулярных детерминант эндоцитоза в проксимальных канальцах (ПК).

Зимующим лягушкам (n = 22) парентерально вводили раствор лизоцима в дозе 18 мкг/100 мкл/30 г массы тела. Через 10–30 мин почки извлекали и фиксировали для морфологических исследований методами световой и электронной микроскопии. В эпителии ПК выявляли локализацию лизоцима, рецепторов эндоцитоза (мегалина и кубилина), клатрина и маркера эндосом рециклинга Rab11 методом иммунофлуоресцентной конфокальной микроскопии.

В почечных клубочках и просвете отдельных ПК нами обнаружены споры и спорогонические стадии паразитов, которые были идентифицированы как микроспоридии рода *Sphaerospora* (Muxosporea: Muxozoa). Патологических изменений в инфицированной почечной ткани выявлено не было. В то же время, в клетках заражённых ПК не наблюдалось реабсорбции лизоцима, и отсутствовал мегалин. Экспрессия кубилина и клатрина была заметно снижена, а белка Rab11 – увеличивалась или не изменялась.

Таким образом, впервые было показано ингибирование реабсорбции белка и экспрессии основных молекулярных детерминант эндоцитоза в почках амфибий вследствие микроспоридиоза. Установленное нарушение процесса эндоцитоза является чётким показателем дисфункции клеток ПК, который может быть использован для оценки функционирования почек амфибий в процессе адаптации к неблагоприятным факторам окружающей среды.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **Симпозиум Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта**

#### **К ВОПРОСУ О СТРУКТУРНЫХ ПРЕДПОСЫЛКАХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ ПОЛУШАРИЙ МОЗГА**

Гашимова У. Ф. \*, Гайсина А. А., Сафиханова Х. М.

*Институт физиологии имени академика Абдуллы Гараева, Министерство Науки и Образования Азербайджанской Республики, г. Баку, Азербайджанская Республика*

\*e-mail: azinphys@physiology.science.az

Различия между левой и правой половинами мозга, как в отношении макроструктуры мозговой коры, так и в отношении архитектоники корковых полей, достаточно хорошо известны и подробно описаны в литературе. Тем не менее, вопрос о функциональном значении этих асимметрий остается открытым. Прогресс в исследовании этой проблемы ограничивается отсутствием эффективной модели, которая бы позволила оценить связь между функциональной и структурной латерализацией мозга.

**Цель исследования.** В данной работе была поставлена цель изучить возможность использования билатерально представленной системы дерматоглифических признаков как модели структурной организации полушарий мозга.

**Материалы и методы.** Исследование было выполнено на этнически однородной выборке практически здо-



ровых лиц мужского пола в возрасте 20-25 лет. Определяли доминирование активности полушарий мозга при выполнении моторных (с использованием «ведущей» руки) и сенсорных (с использованием «ведущего» глаза) функций. Морфологическую асимметрию исследовали на отпечатках обеих рук, полученных с традиционным способом с помощью типографской краски. Определяли тип кожного узора и число дельт на дистальных фалангах пальцев, гребневый счет на I пальце. Интерпретацию узоров и подсчет гребневого счета проводили согласно общепринятому методу. Были проведены анализ и сравнение между группами по следующим показателям: (1) частота разнотипных узоров на гомологичных пальцах правой и левой рук; (2) среднее значение абсолютных величин бимануальной разницы суммарного числа дельт на функционально активных пальцах и функционально пассивных пальцах (поле R – I-III пальцы, и поле U – IV-V пальцы, соответственно); (3) среднее значение бимануальной асимметрии величины гребневого счета на I пальце. Для межгруппового сравнения использовался статистический метод – t-критерий Стьюдента.

**Результаты.** Были обнаружены статистически значимые различия в узорной асимметрии между праворукими и неправорукими испытуемыми, независимо от типа сенсорной асимметрии. Праворукие испытуемые обладают наиболее выраженной асимметрией по сравнению с неправорукими. Показательно также, что все отмечаемые между группами различия в уровне анатомической асимметрии связаны с функционально активными пальцами радиального комплекса.

**Выводы** Результаты исследования подтверждают возможность использования системы пальцевых дерматоглифов в качестве модели структурной организации мозга. Применение этой модели предоставляет в распоряжение исследователей информацию, которую невозможно получить с помощью традиционных методов морфологического исследования интактного мозга, что определяет перспективы дальнейших работ в этом направлении.

### МОДУЛЬНЫЕ ДИНАМИЧЕСКИ КОНФИГУРИРУЕМЫЕ СИСТЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА И ПРИНЦИП НАИМЕНЬШЕГО ДЕЙСТВИЯ

Малашин Р. О.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: malashinroman@infran.ru

Динамически конфигурируемые искусственные нейронные сети используют для каждого конкретного примера лишь подмножество всех нейронов. Группы активируемых нейронов можно объединить в блоки, и, если для разных примеров блок фиксирован (вся группа либо активируется, либо нет), можно говорить о том, что сеть состоит из модулей.

Модульные нейронные сети обладают рядом преимуществ, свойственных естественным когнитивным системам, среди которых: адаптация затрат под конкретный пример, лучшая интерпретируемость, потенциальная возможность использования готовых блоков для решения новых задач с преодолением проблемы катастрофического забывания.

Динамические сети, учитывающие временные затраты, согласуются с принципом наименьшего действия из физики, согласно которому траектории движения объектов удовлетворяют минимуму кинетической и максимуму потенциальной энергии. По аналогии граф вычислений должен разворачиваться таким образом, чтобы удовлетворять минимуму функционала, сочетающего две компоненты с разными знаками: точность решения и затраты на его получение (Малашин, 2019).

Правила конфигурации могут задаваться разработчиком или самой задачей. Однако задача выбора оптимальных модулей для анализа конкретного примера не имеет точного решения, поэтому в общем случае должны быть использованы подходы к аппроксимации решения, например, с использованием обучения с подкреплением. На таком принципе построен классификатор наименьшего действия (Малашин, 2021). В этом случае агент опосредованно взаимодействует с данными через пул обученных классификаторов. Задачей агента является интерпретация откликов классификаторов и выбор классификаторов, которые будут вызваны на следующем шаге. Было показано, что обучение агента с правильными параметрами приводит к формированию динамически конфигурируемых контекстно-зависимых вычислений, повышающих качество работы системы при наличии ограничений на количество вызываемых классификаторов. Также возможно (Малашин, 2022) адаптировать количество вызываемых классификаторов под рассматриваемый экземпляр задачи. Еще одним способом обучения аппроксимации может быть использованием поиска по дереву Монте-Карло.

Во всех вариантах обучения требуется большое количество обучающих примеров, и встает вопрос о использовании примеров, не содержащих эталонных меток. Одним из вариантов является создание дополнительных нейронных структур, которые могут быть обучены без учителя.

**МОЗГОВАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ В ЗАДАЧАХ НА УДЕРЖАНИЕ  
ВЕРБАЛЬНЫХ И ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ:  
АНАЛИЗ ССП НА ИМПЕРАТИВНЫЙ СИГНАЛ**

Мачинская Р. И.<sup>1,2\*</sup>, Курганский А. В.<sup>1,2</sup>, Корнеев А. А.<sup>1,3</sup>, Ломакин Д. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва

<sup>2</sup>Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, г. Москва

<sup>3</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, факультет психологии, г. Москва

\*e-mail: reginamachinskaya@gmail.com

В наших предыдущих исследованиях выявлена зависимость мозговой организации рабочей памяти (РП) при сохранении и отсроченном двигательном воспроизведении невербальной серийной информации (ломаной линии) от режима предъявления (статического или динамического) и длительности периода удержания. Результаты этих исследований указывают на возможность преобразования внутренних репрезентаций зрительно-пространственных последовательностей в процессе их удержания в РП.

С целью исследования влияния модальности запоминаемых последовательностей на преобразования внутренних репрезентаций были проведены аналогичные исследования мозговой организации РП с использованием как зрительно-пространственных, так и вербальных (последовательности букв) стимулов. Анализировались ССП в ответ на императивный звуковой стимул, который служил сигналом для начала двигательного ответа. ССП на императивный сигнал является своего рода зондом для оценки активности корковых зон при актуализации внутренних репрезентаций и подготовке к их воспроизведению. В эксперименте участвовали 33 взрослых испытуемых (20 ж., ср. возраст – 32.2±7.9 лет). Мультиканальная ЭЭГ регистрировалась в полосе частот 0.1-70 Гц с частотой оцифровки 250 Гц. Анализ ССП выявил: (1) более выраженную активацию префронтальных и центральных отделов коры на ранних этапах извлечения зрительно-пространственных последовательностей, предъявляемых в статическом режиме, что предположительно связано с необходимостью преобразования статической информации о ломаной линии в последовательность элементов при ее воспроизведении; (2) дополнительную активацию корковых зон, связанных с анализом и хранением категориальных признаков эталонных последовательностей, при удлинении периода удержания информации в РП независимо от ее модальности; (3) зависимость топографии вовлекаемых в дополнительную активацию корковых зон от модальности удерживаемых последовательностей – увеличение времени удержания ломаной линии приводит к росту активности в лобных, височных, теменных и височно-теменно-затылочных зонах обоих полушарий, а увеличение времени удержания последовательности букв – к росту активности преимущественно в передне-височных зонах левого полушария. Полученные результаты указывают на преобразования нейрональной основы внутренних репрезентаций при увеличении интервала удержания как зрительно-пространственных, так и вербальных последовательностей, при этом режим предъявления в большей степени сказывается на мозговой организации зрительно-пространственной РП.

**ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ПРОСТРАНСТВА ОРИЕНТАЦИЙ В ПЕРВИЧНОЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ  
КОРЕ**

Меркульева Н. С.<sup>1\*</sup>, Ляховецкий В. А.<sup>1</sup>, Бондарь И. В.<sup>2</sup>, Михалкин А. А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии, г. Москва

\*e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Первичная зрительная кора млекопитающих имеет строго упорядоченную организацию, совмещающая в себе несколько функциональных карт, сформированных популяциями нейронов со сходными свойствами ответов. Основными картами являются: зрительно-топические (иначе, ретинотопические), ориентационные, дирекционные, пространственно-частотные (сформированы нейронами со сходным предпочтением ориентации стимула, направления его движения или со сходными пространственно-частотными настройками). Наиболее изученными являются ориентационные карты, состоящие из изо-ориентационных колонок, сгруппированных таким образом, что участок коры размером не более 1 мм способен обработать информацию о всех имеющихся ориентациях стимула данного локуса пространства. Одним из интересных феноменов, связанных с восприятием ориентации стимула, является так называемый облик-эффект (*oblique-effect*): ухудшение восприятия наклонных стимулов по сравнению с горизонтальными и вертикальными. Облик-эффект был изначально выявлен у человека и определяется более высокой разрешающей способностью его зрительной системы для горизонтальных и вертикальных линий (Bisti, Maffei, 1974). Существование облик-эффекта у животных – предмет дебатов, поскольку существуют данные как *pro* (Coppola et al., 1998; Wang et al., 2003), так и *contra* (Иванов и др., 2010). Используя метод оптического картирования по внутреннему сигналу, мы анализировали характеристики сигнала в ответ на стимулы в виде черно-белых решёток, ориентированных под разными углами, в поле 18 × 8 интактных кошек. Выявлен градиент оптического сигнала: максимум – для горизонтальных стимулов, минимум – для вертикальных, с промежуточным положением сигнала для наклонных стимулов (горизонталь vs наклон:  $p=0.0005$ ; горизонталь vs вертикаль:  $p<0.0001$ ). Как и коллеги до

нас, мы связываем облик-эффект с физическими свойствами зрительной системы: асимметрией оптики, плотностью упаковки рецепторов вдоль разных осей сетчатки и пр. Однако падение сигнала в ответ на вертикальные стимулы стало для нас неожиданностью. Меньшее число нейронов, предпочитающий вертикальную ориентацию, по сравнению с горизонтальной, можно увидеть в работе (Li et al., 2003), посвящённой свойствам рецептивных полей простых и сложных нейронов поля 17; однако данный факт не имеет объяснения. На данный момент полагаем, что выявленный феномен может быть связан с вертикальной ориентацией зрачка кошки.

### **ОПОЗНАНИЕ ОБЪЕКТОВ С ПЕРЕМЕННЫМИ ПРИЗНАКАМИ, ДВИЖУЩИХСЯ В ОРГАНИЗОВАННЫХ ГРУППАХ В ВИРТУАЛЬНОМ 3D ПРОСТРАНСТВЕ**

Сергеев С. Ф.<sup>1,\*</sup>, Сергеев А. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Центральный научно-исследовательский институт робототехники и технической кибернетики (ЦНИИ РТК), г. Санкт-Петербург

\*e-mail: s.f.sergeev@spbu.ru

**Введение:** Работа посвящена исследованию процессов восприятия, и селекции двумерных геометрических объектов простой формы, движущихся в организованной группе в виртуальной 3D среде. Рассматривается проблема селекции заданного объекта (группы объектов) при исчезновении или изменении ведущего признака (цвета) в процессе слежения за группой объектов.

**Методы исследования:** В экспериментах приняли участие 20 человек в возрасте от 20 до 42 лет. 13 мужчин и 7 женщин без нарушений зрения. Испытуемые решали задачу селекции объекта в динамической картине равномерно и прямолинейно движущихся объектов, проецируемых в шлеме виртуальной реальности. Последовательность значимых объектов или лента из групп объектов движется из зоны предъявления, где каждый объект группы имеет исходный красный или белый цвет. Далее в зоне трансформации происходит исчезновение цвета объекта, все объекты становятся серыми. При переходе в зону выбора объект принимает зелёный цвет и испытуемому ставится задача выбора конкретного объекта в зависимости от изначального цвета. В некоторых сценариях эксперимента в зоне трансформации происходило исчезновение не только цвета, но и формы объекта. В зоне трансформации могут происходить изменения положения в последовательности или ленте объектов, что может приводить к созданию или разрушению первичной формы организованной среды объектов, движущихся в виртуальной реальности.

В процессе проведения сеанса эксперимента автоматически собиралась информация о действиях испытуемого и его глазодвигательной активности, а также проводился опрос после завершения сеанса.

**Результаты и заключение.** В результате экспериментального исследования отмечено появление феномена материализации действия в среде виртуальной реальности (испытуемые принимали перемещение объектов по пересекающимся траекториям за результат физического взаимодействия). В процессе проведения эксперимента замечена смена типа слежения за объектом: преследующее слежение заменяется на компенсаторное, что по мнению испытуемых облегчало выполнение задания. Отмечено стремление сознания оператора к упрощению воспринимаемой картины за счет оперативного выдвигания и реализации трансформационных гипотез. Результаты исследования позволят сделать шаг к созданию эффективных индуцированных виртуальных сред для управления и мониторинга за объектами, движущимися в потоке. Например, в системах управления автомобильными транспортными потоками и группами малогабаритных летательных аппаратов.

---

### **Постерная секция: Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта**

#### **ОКУЛОМОТОРНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ КОГНИТИВНОГО ИСКАЖЕНИЯ ПРЕДВЗЯТОСТИ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ**

Артеменко Е. Д.<sup>1,2,\*</sup>, Житкова А. А.<sup>1</sup>, Аленина Е. А.<sup>1</sup>, Кольцова Е. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лаборатория социальной и когнитивной информатики, НИУ ВШЭ, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>НИ Томской государственной университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: nekrasovaed@gmail.com

Поиск поведенческих и нейрофизиологических коррелятов психических процессов является одним из ключевых этапов в автоматизации их атрибуции методами машинного обучения (при создании классификаторов). Эффект предвзятости подтверждения (confirmation bias effect) относится к классу когнитивных искажений принятия решений и широко представлен в литературе: информация воспринимается как более достоверная, если она подтверждает личные убеждения, и наоборот. В ряде исследований продемонстрировано увеличение когнитивной нагрузки под влиянием предвзятости подтверждения (Moravec, 2018; Okruszek, 2022). Также показана связь частоты и продолжительности морганий с различными аспектами когнитивной нагрузки (Holland, 1975; Recarte, 2008), одной из при-

чин возникновения которой является получение информации, не соответствующей убеждениям реципиента (Annu, Dhanda, 2020; Sukmayadi, Yahya, 2020). Настоящее исследование направлено на поиск связи между когнитивной нагрузкой и глазодвигательной активностью (как ее возможного поведенческого коррелята).

Для поиска поведенческих коррелятов нами был проведен лабораторный эксперимент с записью движений глаз. Участникам было предложено читать небольшие текстовые сообщения, сопровождаемые одобрительными или неодобрительными комментариями пользователей ( $N=50$ , ( $M_{age}=25,7(6,2)$ , 1850 наблюдений). Все предложенные тексты и сопровождающие комментарии имели валентность (позитивную и негативную), предварительно собирались данные об отношении участников к освещаемым темам (по шкале от 1 до 7). Таким образом, каждый текст и комментарий по валентности мог совпадать или не совпадать с отношением участника к освещаемой теме. Все стимулы были контрбалансированы. В качестве зависимой переменной вычислялось относительное число морганий в единицу времени.

Для анализа данных использовались смешанные линейные модели для контроля кластеризации ответов, связанных со случайными факторами респондентов. Исследование не показало значимых различий в относительной величине морганий при обработке участниками текстов, соответствующих и несоответствующих их убеждениям. Однако, было обнаружено значимое увеличение относительного числа морганий для ситуации несоответствия валентности комментария убеждениям пользователя в сравнении с условием совпадения валентности комментария убеждениям пользователя ( $Z = -0.021$ ,  $t = -2.402$ ) и в сравнении с контрольным условием (отсутствие комментария).

### ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РАЗНОМОДАЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ МАСКИРОВКИ

Болдырева М. А. \*

*Южный Федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии  
им. Д. И. Ивановского, г. Ростов-на-Дону*

\*e-mail: mpavlovskaya@mail.ru

Использование психофизиологической процедуры сенсорной маскировки позволяет оценить роль произвольного внимания на различных стадиях сенсомоторной интеграции: от ожидания до двигательной реакции. Актуальным исследованием является изучение вызванной ритмической активности мозга, связанной с когнитивными процессами в условиях маскировочной парадигмы (стимулы разной значимости).

В тестировании приняли участие 68 студентов. Целевые слуховые стимулы предъявлялись с частотой 1 и 1,2 кГц, интенсивностью 60 дБ; зрительные – вспышки яркостью 9 кД, длительностью 1 мс. Маскировочный стимул в слуховой модальности был 1,1 кГц, интенсивностью 90 дБ; зрительный – 9 кД, 5 мс. Межмаскировочные интервалы составляли 500, 300, 200 и 100 мс. Регистрация ЭЭГ, времени реакции и режим стимуляции осуществляются с помощью компьютерного энцефалографа-анализатора «Энцефалан-131-03» (Таганрог, Россия). Анализ данных осуществлен в среде MATLAB.

Показано, что анализ целевых стимулов связан с повышением дельта-ритма (0,5-3 Гц) и снижением тета-ритма (4-7 Гц) вызванной активности независимо от модальности и порядка следования стимулов. Дельта волна охватывает стадию ожидания, негативность рассогласования и компонент Р36 ССП, и локализуется в центрально-париетальных отведениях, что связано с процессом внимания и усилением парадигмы бдительности или модуляции других ритмов мозга. Развитие позитивного полупериода дельта волны в ответ на игнорируемый стимул связано со снижением порогов чувствительности и подготовкой системы внимания к анализу последующего стимула.

Тета паттерн вызванной активности контролирует развитие компонентов N1, N2, P2 ССП в ответ на целевой и игнорируемый стимулы, фокус выраженности которых локализуется в лобно-центральных областях. Тета- и альфа-вызванную активность связывают со зрительным восприятием и вниманием, с процессами распознавания, кодирования, кратковременного удержания и планирования.

Альфа паттерн (8-13 Гц) вызванной активности в наших исследованиях наблюдался в двух фокусах активности: фронтальном (на игнорируемый стимул) и париетально-окципитальном (на целевой стимул). Показано, что альфа паттерн участвует в разграничении потоков релевантной и незначимой информации и необходим для чередования быстрых смен состояния внимания и торможения.

Следовательно, в данной работе исследуется вызванная ритмическая активность мозга в условиях разномодальной стимуляции и значимости стимулов.

### ВСПОМИНАНИЕ ИМЕНИ ПО ЛИЦУ: ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Ван Сяоянь\*, Козловский С. А.

*Факультет психологии МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: 1610530459@qq.com

**Введение.** Вспоминание имени по лицу человека является одной из важнейших способностей в социальном взаимодействии и включает в себя сочетание визуального восприятия и памяти. В области изучения распознавания лиц, способность обработки лица состоит из распознавания незнакомых лиц, распознавания знакомых лиц и изуче-

ния новых лиц. Различия и общие черты психофизиологических механизмов между ними, а также межкультурные исследованы пока недостаточно.

**Методы.** Испытуемым (N=33, 17 женщин; 20 китайцев и 13 россиян, средний возраст—22.76, SD=4.06) предъявлялись 10 незнакомых им лиц знаменитостей (для россиян—известные китайские актеры, для китайцев—известные российские актеры). В серии 2 испытуемые заучивали лица и имена этих актеров. В серии 3 в случайном порядке предъявлялись лица российских, китайских и международных (европейских и американских) знаменитостей. После предъявления на экране лица (на 1000 мс) демонстрировалась надпись с именем знаменитости (на 1000 мс) и испытуемый должен был ответить, соответствует ли это имя лицу или нет. В сериях 1 и 3 регистрировались вызванные потенциалы (ВП) на предъявление лица.

**Результаты.** При сравнении ВП между группами китайских и российских испытуемых при восприятии незнакомых лиц (серия 1) были выявлены значимые различия (t-test,  $p < .01$ ) в активности левой височной доли (Т3, 306–323 мс). Но при восприятии недавно изученных лиц (серия 3) значимых различий в мозговой активности между группами не выявлено. Кроме того, у групп как российских, так и китайских испытуемых не было выявлено значимых различий (t-test,  $p < .01$ ) при восприятии лиц, которые они знали давно и лиц, которые они выучили несколько минут назад. В то же время ВП испытуемых при восприятии незнакомых и знакомых им лиц значительно различались (практически по всем отведениям, почти на всех латенциях) в обеих группах испытуемых.

**Заключение.** Мы предполагаем, что отсутствие значимых различий в активности головного мозга при восприятии давно и хорошо знакомых лиц (долговременная память на лица и имена) и при восприятии лишь недавно изученных лиц (кратковременная память на лица и имена) свидетельствует об общем нейрофизиологическом механизме хранения подобной информации.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-18-00474, грант Китайского совета по стипендиям (CSC) № 202208090647.*

## ПОДХОДЫ К OFFLINE КЛАССИФИКАЦИИ ЕДИНИЧНЫХ ПРОБ ВП ПРИ СОВЕРШЕНИИ ВООБРАЖАЕМЫХ ДЕЙСТВИЙ

Великоборец Г. С. \*, Галкин В. А., Нагорнова Ж. В., Лебедев М. А., Шемякина Н. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: velikoborecz90@mail.ru

Поиск путей быстрого и надежного распознавания сигналов ЭЭГ и возможности различения состояний человека для формирования управляющей команды в ИМК—актуальная задача. Точность классификации биоэлектрических сигналов определяет работоспособность ИМК. Существует достаточно много алгоритмов, применяемых для распознавания сигналов ЭЭГ (Craik et al., 2009; Lotte et al., 2018), однако для классификации вызванных потенциалов, на основе которых работает большое количество современных ИМК, требуются специализированные алгоритмы извлечения признаков. В данной работе произведено сравнение точности классификации ЭЭГ/ВП данных, полученных во время воображения моторных и образных/метафорических действий.

В пилотном исследовании у испытуемых (4 ж; 3 м, 17–24 года) стояла задача вообразить действие в ответ на предъявление словосочетаний (инфинитив глагола и существительное), обозначающих моторные (50 словосочетаний) и образные/метафорические (50 словосочетаний) действия. Воображение происходило с одновременным предъявлением звуков 500 Гц (длительность 100 мс) в пробах длительностью 1400 мс.

Регистрация ЭЭГ производилась монополярно, от 19-ти отведений 21-канального электроэнцефалографа (Smart-BCI, ЧД 250 Гц; ООО «Мицар», СПб) в полосе пропускания от 0.53–30 Гц с, референт—«объединенный ушной электрод», электрод «земля» находился в передне-центральной отведении. Артефакты удаляли при помощи метода независимых компонент в программном пакете WinEEG. Для классификации сигналы ВП были отфильтрованы в полосе 1.6–15 Гц.

Для извлечения признаков и классификации безартефактные сигналы ЭЭГ/ВП разделили на отдельные пробы (1400 мс, всего 550 проб—2 класса). Классификация проводилась по набору проб сырого сигнала и по извлеченным с помощью CSP (Blankertz et al., 2007) признакам. Распознавание извлеченных признаков производилось с использованием методов машинного обучения (KNN, SVM, Деревья решений) средствами инструмента classifier learner в среде matlab и методов глубокого обучения (нейронные сети) с использованием ruPython. Тренировочная, валидационная и тестовая выборки составили—70 %, 15 %, 15 % от общей, соответственно.

Лучшие результаты классификации по сырому сигналу—SVM—70.3 %, CSP—79.5 %. Классификация по скомбинированному признакам—сырому сигналу и CSP—80.8 % с помощью SVM. При этом, сверточная нейронная сеть—EEGNet, реализация (Lawhern et al., 2018) в ruPython на наборе признаков, полученных с помощью CSP достигла лучшего результата—81.6 % для 2х классов.

*Работа выполнена при частичной поддержке гранта Российского научного фонда № 22-28-02073.*

**ТЕТА-СИНХРОНИЗАЦИЯ ЭЭГ ПРИ ОШИБОЧНЫХ ОТВЕТАХ В ПРОЦЕССЕ  
ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОГО ВНИМАНИЯ**

Гуляева А. С. \*, Каримова Е. Д.

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: alena@ovakimian.ru

**Введение.** Актуальные исследования о внимании до сих пор базируются на теориях, предложенных еще в 90-х годах прошлого века. Одной из таких теорий является теория трех сетей внимания Познера и Петерсена. Теория описывает распределенные по коре больших полушарий нейронные сети, функционально ответственные за три процесса: возбуждения, переключения внимания и передачи новой информации исполнительным системам.

Кроме вышеуказанной теории, также примечательна теория Корбетты и Шульман о восходящей и нисходящей сети внимания. Восходящая сеть (височно-теменное соединение, вентральная лобная кора) активируется при произвольном переключении внимания, а нисходящая сеть (дорсальная теменная доля, лобное глазодвигательное поле) – при произвольном. Две сети являются разновидностями сети переключения внимания Познера и Петерсена,

В данной работе мы сосредоточились на изучении функционирования нисходящей сети переключения внимания в различных условиях.

**Материалы и методы.** Была проведена регистрация 64-канальной ЭЭГ 23 здоровых человек при решении модифицированной задачи Познера. Респонденты во время задачи переключают или удерживают зрительное пространственное внимание, реагируя на подсказки с разных сторон от центра экрана (предъявлялось от двух до четырех подсказок), а затем осуществляют целевое нажатие на клавишу клавиатуры. Для анализа электроэнцефалограммы использовался метод вызванной синхронизации/десинхронизации мощности вейвлет-преобразования Морле в тета-диапазоне (4-8 Гц) после предъявления последней подсказки типа «переключение» или «удержание» внимания. Сравнивалась вызванная тета-синхронизация ЭЭГ (пиковая амплитуда мощности) до правильных и неправильных ответов. В качестве статистического метода использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона. Обработка ЭЭГ осуществлялась с помощью библиотеки MNE на программном языке Python.

**Результаты.** Значимо выше вызванная тета-синхронизация ЭЭГ до неправильных ответов в левополушарных отведениях P3 и CP3. В правополушарном отведении CP4 амплитуда вызванной синхронизации ЭЭГ после переключения внимания значимо ниже в случае неправильных ответов.

**Заключение.** Были выявлены отличия функционирования нисходящей сети внимания до правильных и неправильных ответов. Так, синхронизация мощности в тета-диапазоне левополушарных теменных отведений после переключения внимания ниже в случае последующих правильных ответов, а в правополушарном отведении – выше. Это может говорить о различной модальности работы нисходящей сети внимания для последующей эффективности двигательного реагирования.

**ОПЕРИРУЮТ ЛИ ЛОШАДИ ПРЕДСТАВЛЕНИЕМ О “НЕИСЧЕЗАЕМОСТИ” ОБЪЕКТОВ?**

Дегтярева А. С. \*, Смирнова А. А.

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

\*e-mail: degreva@gmail.com

Важной когнитивной функцией является формирование представлений о свойствах объектов окружающего мира, и в том числе о том, что объекты, исчезнувшие из поля зрения, продолжают существовать (Piaget, 1952). Данные о степени развития представления о “неисчезаемости” объектов у лошадей единичны (Trösch et al., 2020; Røgvang et al., 2021). Целью данной работы была оценка степени развития этого представления у домашних лошадей в задаче, соответствующей стадии 4 по Пиаже, и в условиях, предотвращающих обучение в ходе тестирования.

Исследование провели на 7 лошадях из конюшни Московского Зоопарка. Сначала лошадей обучали следить за помещением сухаря на один из трех листов белого картона на доске. Лошади показывали два кулака, в одном из которых сухарь был на виду, а в другом – спрятан. Далее кулаки разводили и помещали приманку на один из листов (второй кулак одновременно подносили к другому листу). Лицо и глаза экспериментатора были скрыты повязкой, полями широкополой шляпы и темными очками. В ходе каждой пробы он фиксировал взгляд в центре доски и не двигался в то время, когда лошадь совершала выбор. Под каждым из листов были размещены дополнительные порции сухарной крошки. Надежно находить приманку в таких условиях (не менее 10 правильных выборов из 12) удалось научить 4-х лошадей.

С ними провели тест, в котором на доске были размещены два листа. К середине каждого были прикреплены дополнительные куски картона (ширмы). В тестовых пробах экспериментатор имитировал помещение сухаря за ширму, где лошадь не могла его видеть. Лошадь получала сухарь в 50% проб и вне зависимости от правильности выбора. Тестовые пробы чередовали с фоновыми, в которых сухарь помещали перед экраном. Лишь одна лошадь достоверно чаще случайного уровня находила приманку во всех 24 тестовых пробах (16 из 23;  $p=0.017$ ). Другая делала это только в первых 12 пробах (10 из 12,  $p=0.003$ ), но не в последних (5 из 12).

С этими двумя лошадьми провели контроль, оценивающий возможность неосознанных подсказок эксперимен-

татора. В контрольных пробах, в отличие от тестовых, после демонстрации сухаря экспериментатор прятал его в кулаке. Контрольные пробы чередовали с ранее использованными фоновыми. У обеих лошадей доля правильных решений не превышала случайный уровень (11 из 24,  $p=0.58$  и 11 из 23,  $p=0.50$ ), что свидетельствует о том, что неосознанные подсказки экспериментатора не оказывали заметного влияния на выбор.

Таким образом, некоторые лошади могут обладать представлением о “неисчезаемости” объектов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-28-00364.*

### **ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ РЕЧИ ТИПИЧНО РАЗВИВАЮЩИХСЯ ДЕТЕЙ 8-11 ЛЕТ**

Ильяс А. \*, Фролова О. В.

*Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: abilay460@gmail.com

Для изучения эмоциональной сферы детей с типичным и атипичным развитием разработана методика оценки эмоционального развития детей (CEDM) (Lyakso et al., 2022). В рамках методики CEDM осуществляется запись и анализ эмоциональной речи детей. Значения частоты основного тона (ЧОТ) являются одной из наиболее значимых акустических характеристик, отражающих эмоциональное состояние говорящего (Lyakso et al., 2023). Значения ЧОТ определяются колебаниями голосовых складок, работа которых оценивается методом электроглоттографии (ЭГГ). Показана перспективность использования данного метода для оценки эмоционального состояния человека по речи (Grigorev et al., 2022).

Цель исследования – изучение характеристик эмоциональной речи типично развивающихся детей 8-11 лет. В исследовании приняли участие 8 детей, средний возраст которых составил  $9,26 \pm 1,31$  лет. Произведена видеозапись поведения и мимики, аудиозапись речи детей при выполнении тестовых заданий по методике CEDM, регистрация ЭГГ при произнесении детьми речевого материала в эмоциональных состояниях – радость, печаль, гнев, страх, нейтральное состояние. Осуществляли балльную оценку выполнения детьми тестовых заданий по шкалам: отражение эмоций (ОЭ) и восприятие эмоций (ВЭ). Анализ ЭГГ детей проводили в программе VoceVista, определяли параметры эмоциональной речи детей: значения коэффициента CQ (the closed quotient) и ЧОТ. Проводили анализ текстов диалогов детей и взрослых в модельной ситуации интервью об эмоциях.

Показано, что состояния гнева и радости характеризуются максимальными значениями ЧОТ ( $290 \pm 83$  Гц и  $288 \pm 55$  Гц), минимальные значения ЧОТ в высказываниях детей в нейтральном состоянии ( $241 \pm 51$  Гц). Минимальные значения коэффициента CQ показаны для высказываний детей в состоянии печали (0,88), максимальные значения CQ – в состоянии страха (0,98). На основании корреляционного анализа (корреляция Спирмена,  $p < 0,05$ ) установлена связь между возрастом детей и значениями ЧОТ высказываний детей в состоянии гнева ( $-0,79$ ). Баллы ребенка по шкале ОЭ связаны с индексом разнообразия слов (0,76) и частотой употребления прилагательных (0,85). Чем выше у ребенка баллы по шкале ОЭ, тем чаще он употребляет разнообразные прилагательные ( $\beta = 0,74$ ;  $p < 0,05$  – регрессионный анализ). Баллы по шкале ВЭ связаны с индексом разнообразия слов (0,72).

Таким образом, получены значения ЧОТ и CQ для эмоциональной речи детей, выявлена связь между баллами по шкалам опросника CEDM и характеристиками речи детей.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-45-02007.*

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ОПЕРАТИВНОЙ СЕМАНТИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПОНЯТИЙ**

Каманюк А. П. \*

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

\*e-mail: ann.stka@yandex.ru

В данной работе мы исследовали оперативную семантическую память при формировании понятий, используя методы психофизиологического эксперимента, анализа ЭЭГ данных и статистического анализа результатов.

**Методы.** Для проведения исследования были привлечены 26 добровольных участников в возрасте 18 до 40 лет, все они являются студентами московских вузов правшами с русским языком и без неврологических заболеваний. Для записи ЭЭГ использовались 19 отведений, частота дискретизации составляла 100 Гц, а полоса пропускания варьировалась от 0,3 до 30 Гц. Данные передавались на компьютер для последующей обработки с помощью лицензионного программного обеспечения «BrainSys». Предъявление стимулов осуществлялось через компьютерную программу Presentation.

**Результаты исследования.** Были выявлены значимые различия в отведениях при восприятии ассоциированных иероглифов после обучения в компонентах ВП P170 и N400 в отведениях P3, FP1, T5, T6, F7, CZ и PZ. Активность ряда областей мозга (Hypothalamus, Brainstem, Mesencephalon, Medula\_Oblongata, Putamen, Caput\_n.Caudati, Globus\_Pallidus\_Medialis, Hippocampus, Corpus\_Amygdaloideum, Anterior\_Cingulate\_BA32, Insula\_BA13, Ventral\_Striatum\_BA25, Parietal\_cortex\_BA7, V1\_BA17, Cerebellum, Angular\_G.BA39, Middle\_Frontal\_BA10, Orbital\_Frontal\_BA47,

V4, V3v, VO1, VO2, PNC) существенно изменяется в результате обучения только для ассоциированных иероглифов. Выявлена активность ряда областей мозга (Globus\_Pallidus\_Medialis, Thalamus, Cor\_Amygdaloideum, G.Cingulate\_Medialis, Parietal\_cortex\_BA7, V1\_BA17, Broca\_BA44, Cerebellum и PNC1), которые были активны при восприятии всех знаков и символов до и после обучения. Анализ ответов испытуемых свидетельствует о наличии косвенного обучения на основе зрительной модальности, так как все зрительные стимулы имели определенное соответствие в процессе обучения. В результате обучения произошли значимые изменения в активности ряда областей мозга при восприятии ассоциированных иероглифов и выявлены изменения функциональных связей между левой областью вторичной зрительной коры и правой частью мозжечка.

**Заключение:** Проведенное исследование подтверждает наличие оперативной семантической памяти при формировании понятий и возможности использования косвенного обучения на основе зрительной модальности. Результаты исследования также показывают значимые изменения в активности ряда областей мозга и функциональных связей в результате обучения.

### **ЗРИТЕЛЬНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ МОДУЛИРУЮТСЯ В РАЗНЫЕ ФАЗЫ СЕРДЕЧНОГО ЦИКЛА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ КАРТИНКАМИ 3D ЛИЦ В ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ**

Кирасирова Л. А.<sup>1,\*</sup>, Пятин В. Ф.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт нейронаук СамГМУ, г. Самара

\*e-mail: l.a.kirasirova@gmail.com

Зрительные вызванные потенциалы (ВП) модулируются экзо- и interoцептивными афферентными сигналами, в том числе источником которых является фазная сердечная деятельность (Al et al., 2020). При этом в литературе обсуждается модулирующая роль разной по силе афферентации, поступающей в мозг во время фазы систолы и диастолы, на амплитуду ВП при эмоциогенных стимулах (Park et al., 2014; Azzalini et al., 2021). Развитие виртуальных технологий (VR) актуализирует исследование зрительных ВП при восприятии стимулов в виде 3D лиц. Поэтому целью исследования было изучение модулирующего влияния сердечной деятельности на ответы зрительных ВП при предъявлении испытуемым изображений лиц в VR в разные фазы сердечного цикла.

ВП регистрировали с помощью системы ЭЭГ BrainVision в отведении Oz. Регистрация ЭКГ проводилась в I стандартном отведении. VR демонстрировалась в очках НТС. Испытуемым (n=30, юноши, 19-21 лет) давалась инструкция смотреть в центр экрана, где появлялись стимулы в виде виртуальных лиц с различной по эмоциональности мимикой. Стимулы предъявлялись в течение 200 мс с межстимульным интервалом 600 мс. Данные ЭЭГ обрабатывались в программном обеспечении Brainstorm. Для сравнения компонентов (P100, N200, P300) зрительных ВП использовался критерий Уилкоксона.

В результате проведенного попарного сравнения компонентов ВП статистически достоверные различия между ответами в фазы систолы и диастолы сердечного цикла показаны только для компонента P300. При чем при демонстрации нейтрального лица амплитуда P300 в фазу диастолы составила 9.09 [6.60:11.39] мкВ и была больше, чем в фазу систолы 7.85 [6.01:10.38] мкВ  $p=0,003$ . При демонстрации эмоционально позитивного лица амплитуда потенциала P300 в фазу диастолы составила 7.60 [6.21: 10.50] мкВ и была выше чем в фазу систолы 6.83 [4.63:10.50] мкВ  $p=0,002$ . Стимул в виде негативного лица вызывал больший по амплитуде ответ также в фазу диастолы 7.49 [5.52: 12.03] по сравнению с фазой систолы сердечного цикла 6.91 [5.26: 10.29] мкВ,  $p=0,008$ . Таким образом результаты исследования амплитуды зрительных ВП, выявлено стабильное увеличение амплитуды потенциала P300 в фазу диастолы сердечного цикла. Впервые в нашем исследовании с применением методики ВП установлен модулирующий эффект влияния сердечных висцеральных сигналов на вызванную активность мозга в VR на примере диастолического увеличения амплитуды когнитивного компонента P300.

*Финансовая поддержка: грант Стратегической программы академического лидерства «Приоритет-2030».*

### **ОСОБЕННОСТИ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА: МЕТОДИКА CEDM**

Клешнев Е. А.<sup>\*</sup>, Ляко Е. Е.

Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kleshnev.egor@gmail.com

Эмоция – активное состояние системы специализированных структур мозга, побуждающее организм к изменению поведенческой реакции в направлении минимизации или максимизации этого состояния. Способность эмоциональной саморегуляции детей младшего школьного возраста находится на стадии формирования, что обусловлено анатомическими и функциональными особенностями центральной нервной системы. У подростков созревают структуры лимбической системы и префронтальная кора, что улучшает их способность к контролю эмоциональных состояний. Цель исследования – сравнение способностей к отражению и восприятию эмоций детей младшего



школьного возраста и подростков.

Исследование проведено по методике CEDM. В исследовании приняли участие 2 группы детей: 10 детей (5 мальчиков, 5 девочек) в возрасте 7-8 лет и 10 детей 12-14 лет (5 девочек, 5 мальчиков). Детей просили изобразить эмоциональные состояния (нейтральное, печаль, радость, гнев, страх) при произнесении текста бессмыслицы – отрывка из поэмы «Бармаглот» Л. Кэрролла. Запись речи проводили на магнитофон «Marantz PMD660» с выносным микрофоном «SENNHEIZER e835S». Проводили перцептивный эксперимент: взрослые прослушивали 2 тестовые последовательности, содержащие речевые сигналы детей и определяли эмоциональное состояние по голосу детей. Спектрографический анализ речевого материала проводили в звуковом редакторе «Cool Edit Pro». Определяли значения частоты основного тона (ЧОТ), её минимальные, максимальные значения, интенсивность, считали вариативность ЧОТ. По видео-тесту, содержащему изображения лиц, дети определяли какое эмоциональное состояние представлено на картинке. Определяли ведущее полушарие по речи методом дихотического прослушивания. Показано, что дети 12-14 лет лучше определяют эмоциональные состояния по изображениям (0,89 – точность распознавания) по сравнению с детьми 7-8 лет (0,81). Показана зависимость (корреляция по Спирмену,  $p < 0,05$ ) акустических характеристик эмоциональной речи – значений ЧОТ, её максимальных, минимальных значений и вариативности от возраста детей. По голосу детей 12-14 лет взрослые лучше определяют состояние печали (0,70), по голосу детей 7-8 лет лучше распознаётся нейтральное состояние (0,64). В исследовании показаны возрастные особенности детей к распознаванию эмоций и отражению эмоциональных состояний в характеристиках голоса.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-45-02007.*

### **СТАБИЛЬНОСТЬ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ ПРИ ВОСПРИЯТИИ ЛИЦЕВЫХ ЭКСПРЕССИЙ: ЗРИТЕЛЬНЫЙ КОНТАКТ**

Клумова С. Б.\*, Меньшикова Г. Я.

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

\*e-mail: s.sofokl@mail.ru

В последние десятилетия стало популярным изучение человека через его лицо и выражения на нем. Цель данного исследования заключалась в дифференциации стратегий движений глаз при распознавании лицевых экспрессий. Была высказана гипотеза о существовании стабильных индивидуальных паттернов движения глаз, которые сохраняются вне зависимости от экспрессии, различаются по наличию или отсутствию фиксаций в области глаз, отражающих поддержание зрительного контакта, и различаются у людей с разными уровнями социально-коммуникативных особенностей.

Для проведения исследования были задействованы 94 респондента. Испытуемым предъявлялись фотографии лиц, выражающих 6 базовых экспрессий по П. Экману и нейтральное выражение. Используя аппаратуру SMI iViewXTM RED-500 с частотой дискретизации 120 Гц и разрешением  $< 0.1^\circ$ , респондентам предлагалось определить эмоциональное выражение лица и выбрать представленную эмоцию из заданного списка анкеты.

Далее испытуемые заполняли опросник социальной тревоги и социофобии. Для обработки данных использовались программа BeGaze, SPSS Statistics 23, Origin. Зависимыми переменными выступили маршрут перемещения взгляда по трем зонам интереса (глаза, нос и рот) за первые 2-3 фиксации, длительность фиксаций в каждой из зон интереса и количество фиксаций в зоне глаз.

Было выявлено, что высокий уровень тревоги может быть связан с неосознанным избеганием зрительного контакта. Был проведен частотный анализ маршрутов фиксаций по лицу, корреляционный анализ, выбраны непараметрические критерии. В качестве показателей различий стратегий выступала зона первой фиксации – глаз или нос. По данному критерию мы получили значимые различия для группы высокой и низкой социальной тревожности – более тревожные люди первым делом смотрели на глаза. Вторым критерием выступила устойчивость стратегии в зависимости от экспрессии – по данному критерию выборка делилась на три группы: устойчивые, которые использовали одну стратегию-маршрут обзора независимо от экспрессии, устойчивые, которые использовали несколько маршрутов, равномерно распределенных по разным экспрессиям, и неустойчивые, у которых выбор маршрута подчинялся фактору экспрессии.

Основная гипотеза частично подтвердилась: были выделены критерии стратегий движений глаз в процессе опознания лицевой экспрессии. Также подтвердилась гипотеза о различиях стратегий в зависимости наличия или отсутствия фиксаций в области глаз, отражающих поддержание зрительного контакта «глаза-в-глаза»; и мы также проверили гипотезу о том, что социально-коммуникативные особенности могут быть связаны с выделенными паттернами. Однако, гипотеза требует дальнейшего изучения.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 19-18-00474.*

## СПОСОБ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦВЕТОВОСПРИЯТИЯ С ПОМОЩЬЮ ДИНАМИЧЕСКИХ НЕПОЛНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ

Князева М. В.<sup>1,\*</sup>, Пронин С. В.<sup>1</sup>, Рейтузов В. А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Санкт-Петербург

\*e-mail: m.kniazeva.v@gmail.com

Цель работы – разработка компьютеризированных версий динамических цветовых тестов для исследования когнитивных процессов с помощью как электрофизиологических методов, так и фМРТ. Динамический фактор в изучении нарушения цветовосприятия представляет значительный интерес в том числе и при тестировании работников железнодорожного транспорта.

В настоящее время существует большое разнообразие методов для исследования и диагностики нарушений цветовосприятия. Основные тесты созданы в виде таблиц, так как их создание и применение определяет ряд технологических ограничений. Среди методов диагностики цветовосприятия преобладают статичные варианты, не предполагающие изменения параметров изображения во времени.

Для решения этой задачи в Институте физиологии им. И. П. Павлова разработана новая компьютеризированная методика исследования цветовосприятия в динамическом режиме распознавания неполных изображений на основе метода Голлин-теста. Накоплен обширный материал применения Голлин-теста для диагностики когнитивных нарушений расширяет возможности и для исследования нарушений цветоразличения с помощью электрофизиологических методов так и фМРТ, что позволяет объективизировать оценку состояния зрительного анализатора у сотрудников РЖД.

## ОЦЕНКА СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПОМОЩИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В КОНТЕКСТЕ ЭКСПЕРТНОЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ У КУРСАНТОВ ПЕРВОГО КУРСА ВОЕННО-АВИАЦИОННОГО УЧИЛИЩА

Коломийцев В. Г.<sup>1,\*</sup>, Благинин А. А.<sup>2</sup>, Горнов В. В.<sup>3</sup>, Горнов С. В.<sup>4</sup>, Бурова И. В.<sup>5</sup>, Крупа Р. А.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ «419 ВГ» МО РФ, г. Краснодар

<sup>2</sup>ВМедА, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ГНИИИ АиКМ НИИ ВВС, г. Москва

<sup>4</sup>ФМБА России, г. Москва

<sup>5</sup>Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар

<sup>6</sup>ФГКУ «419 ВГ» МО РФ, г. Краснодар

\*e-mail: lona-bu@mail.ru

**Введение.** Выполняемые Вооруженными силами Российской Федерации задачи имеют крайне ответственный характер. Военно-техническое развитие авиации требует постоянной адаптации летного состава и высокий уровень здоровья летчиков. Деятельность летчиков сопровождается неблагоприятными факторами, что может привести к переутомлению и прогрессированию заболеваний. Полноценная функциональная диагностика на этапе обучения позволяет избежать большинства заболеваний. Высокие требования к здоровью требуют улучшения организации врачебно-лётной экспертизы (И. Н. Пронин. К вопросу диагностических поражений головного мозга. *КМКВ*). На сегодняшний день качественный медицинский отбор граждан, обучающихся в военно-учебных заведениях для подготовки авиационного персонала, имеет двойное значение. Во-первых, он позволяет продлить профессиональное долголетие летчиков, а во-вторых, выявить признаки непригодности к летной службе еще на ранних стадиях обучения. Это вносит существенный вклад в укрепление обороноспособности Российской Федерации.

**Методы исследования.** В настоящем исследовании проведена визуализация состояния головного мозга у курсантов первого курса военно-учебных заведений по подготовке летного состава государственной авиации с использованием метода магнитно-резонансной томографии, а также проведена ЭЭГ диагностика. Была также использована компьютерная томография для тех случаев, когда МРТ было противопоказано.

**Результаты** исследования показали наличие различных изменений в структуре головного мозга, таких как расширение ликворных пространств, асимметрия боковых желудочков и объемные образования, которые считаются патологией, но некоторые из них не требуют симптоматического лечения и не представляют опасности для жизни. Предложенными критериями для экспертной оценки изменений головного мозга без нарушений функций нервной системы являются: расширения ликворных пространств толщиной более 10 мм, расширения ликворных пространств позадимозжечковой области менее 10 мм предлагается считать второстепенными. Полученные данные позволяют совершенствовать методы отбора и способствуют разработке методического аппарата для дальнейшего применения в практике медицинского отбора военно-учебных заведений. Частота встречаемости интракраниальных изменений у курсантов значительно отличается от данных, представленных в литературе, и влияние этих изменений на категорию годности может быть завышено. Необходим пересмотр сложившихся ранее подходов к определению категории годности у изучаемого контингента.

**ЭВОЛЮЦИЯ ПО Л.А. ОРБЕЛИ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ**

Левченко В. Ф.\* , Меншуткин В. В.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: lew@lew.spb.org

Среди эволюционистов хорошо известна триада Ч. Дарвина, а именно наследственность, изменчивость, отбор. Она описывает эволюционные процессы, приводящие к изменениям живых организмов и возникновению новых видов. С другой стороны, Л. А. Орбели сформулировал закономерности эволюции функций организмов во времени.

Решением, каким образом связать эти различные подходы, может являться представление о кооперонах (Левченко, 2012) – динамических функциональных структурах, существующих только в результате постоянного протекания согласованных процессов, способствующих сохранению этих структур и необходимых для этого функций. К системам такого типа относятся любые живые системы организменного уровня, а также надорганизменные системы, обладающие свойством самосохранения. Их изменения можно обсуждать как эволюцию живых систем по Дарвину, но и как согласованную с этим эволюцию функций, обеспечивающих сохранение целого, по Орбели. В связи с бурным развитием таких направлений как нейронные сети и искусственный интеллект (ИИ) появилось много гипотез, в которых обсуждается дальнейшая эволюция человеческой цивилизации в условиях, когда значительная часть мыслительной деятельности передается компьютерным системам. Последние способны работать с огромным количеством данных и обладают высоким быстродействием, многократно превосходя возможности человеческого мозга. Подсказку, как описать эволюцию человека в этих новых условиях, дает эволюционный принцип надстройки Орбели. Принципиальным при этом является то, что инструмент, который предоставляют упомянутые компьютерные технологии, является новым органом. Согласно принципу надстройки, новое не уничтожает старое, а «наслаивается» на него. В итоге возникает новый кооперон, в котором каждый из компонентов важен для существования другого. Компьютеры без помощи людей не способны самостоятельно воспроизводить себя. С другой стороны, люди вынуждены все больше использовать в своей деятельности рекомендации ИИ. Возникает вопрос: не сможет ли ИИ так перенастроить производство, что помощь людей ему больше не понадобится?

Полностью отрицать такой путь эволюции нельзя. Но следует вспомнить еще один эволюционный принцип: в симбиотических системах ряд необходимых отдельным компонентам функций исчезает, поскольку их выполняют иные компоненты. Так что, если человек будет удовлетворять потребности компьютерных систем, то скачок в сторону редукции человеческой цивилизации вряд ли будет необходим. Хотя моральные императивы при этом могут измениться.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**НОВАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ПОСТРОЕНИЯ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ НА ПРИМЕРЕ ЭФФЕКТА ФАЗОВОЙ ПРЕЦЕССИИ КЛЕТОК МЕСТА**

Мысин И. Е.<sup>1,\*</sup>, Вандышев Г. К.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пуцзино*

<sup>2</sup>*ГОУ ВПО «Московский физико-технический институт (Национальный исследовательский университет)», г. Долгопрудный*

\*e-mail: imysin@mail.ru

Клетки места – это нейроны гиппокампа, кодирующие пространство у млекопитающих. Все нейроны гиппокампа и энторинальной коры модулируются тета-ритмом (4-12 Гц). Это означает, что они имеют фазу тета-ритма, когда вероятность их разряда максимальна. Пирамидные нейроны поля СА1 вне их поля места разряжаются редкими импульсами преимущественно на минимуме тета-волны, однако при прохождении животного в поле места их частота увеличивается, а фаза разрядов смещается с восходящей фазы тета-ритма на нисходящую. Это явление получило название фазовой прецессии.

Показано, что возбуждение клетки места при забегании животного в поле места обеспечивается входом от энторинальной коры (ЭК), а при выбегании главная роль в поддержании импульсной активности переходит к входу от поля СА3. При наложении этих двух осциллирующих сигналов, возникает муаровый эффект, который обеспечивает осцилляции большей частоты, которые и обеспечивают сдвиг по фазе. Данная гипотеза получила наибольшее экспериментальное подтверждение. Однако она описывает только структуру возбуждения пирамидного нейрона. Роль торможения, которое обеспечивается интернейронами поля СА1, мало изучена.

С помощью математического моделирования мы определили оптимальную структуру возбуждения и торможения для фазовой прецессии. Моделировался пирамидный нейрон поля СА1, а также возбуждающие и тормозящие входы, которым соответствовали энторинальная кора, полю СА3 и 7 видов интернейронов: PV и ССК корзинчатые, OLM, Ivu, нейроглиаформные, дендритные и аксо-аксональные клетки. Каждый вход моделировался производением функций фон Мизеса (фазовая модуляция) и Гаусса (пространственная модуляция). Для описания активности пирамидного нейрона была введена целевая функция, описывающая фазовую прецессию. Все аппроксимации были сделаны на основе экспериментальных данных о нейронной активности гиппокампа. С помощью эволюционного

алгоритма находились вес каждого входа, степень пространственной модуляции и время максимума входа в зависимости от центра поля места. Всего оптимизировалось 27 параметров. Оптимизация велась таким образом, чтобы симулированная активность пирамидного нейрона совпадала с целевой функцией.

В результате оптимизации была найдена конфигурация возбуждающих и тормозных нейронов. Ей соответствует доминирование возбуждающих сигналов и равномерное торможение. Среди интернейронов наибольший вклад в торможение пирамидных клеток вносят аксо-аксональные нейроны. Полученные зависимости соответствуют экспериментальным данным.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-71-10109.*

## ПСИХОФИЗИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОЖНО-ОПТИЧЕСКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

Нефельд Е. Е. \*, Разживин В. А., Ковалёв А. И.

*МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: nefeld.ekaterina@mail.ru

**Введение.** Современный этап развития психологии восприятия характеризуется возрастанием интереса к научным задачам, связанным с изучением ранее менее исследованных ощущений, чем зрительные, аудиальные или тактильные. Целью данной работы стало выявление способности испытуемых к неретиальной чувствительности к световым стимулам в ситуации деятельности по их активному обнаружению, что представляло собой продолжение известных экспериментов А. Н. Леонтьева по изучению генезиса кожно-оптической чувствительности. Гипотеза: некоторые испытуемые способны чувствовать воздействие света на кожу руки в условиях отсутствия влияния светового стимула на зрительную систему. В исследовании приняли участие 39 здоровых испытуемых (женщин), средний возраст составил 27 лет.

**Методика** была представлена методом двухальтернативного вынужденного выбора (Гусев, 1998). Стимулом являлся световой поток с длиной волны 525 нм (зеленый видимый свет) мощностью 0,3 Вт. Была применена специально разработанная технология очистки светового стимула от теплового излучения, дополнительно рука испытуемого была покрыта двумя слоями затемняющей ткани, не пропускающей свет. Эксперимент состоял из 3 серий циклов (10 циклов – фиксация исходного состояния, 100 циклов – обучения, 10 циклов – фиксация конечного состояния). Каждый цикл предъявления светового раздражителя состоял из двух фаз, в которые стимул предъявлялся случайным образом в первой или во второй фазе цикла, ровно один раз за цикл. Продолжительность предъявления светового стимула составляла 5 секунд. Задача испытуемого – дать ответ в какой из фаз каждого цикла он ощутил действие светового раздражителя с помощью нажатия клавиш «1» и «2» на компьютерной клавиатуре. Если ответ испытуемого совпадал с реальной фазой предъявления стимула, это принималось равным 1, при неверном определении равным 0.

**Результаты** сравнения среднего по всем циклам с математическим ожиданием 0,5 для случая отсутствия чувствительности показали, что среднее количество верных опознаний появления стимула в ту или иную фазу по всем циклам было статистически значимо больше 0,5 ( $p = 0,0000000013$ ) при общем количестве 4680 циклов предъявления для всех испытуемых, из них правильных ответов 2556, неправильных 2124.

**Заключение.** На основе полученных результатов можно сделать вывод, что выдвинутая нами гипотеза подтвердилась, т.е. по крайней мере, некоторые испытуемые способны чувствовать воздействие светового стимула на поверхность кожи ладони.

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНДРОИД КАК ИТОГ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭЛЕМЕНТОВ СОЗНАНИЯ СИСТЕМЫ С ИНДИВИДУУМОМ И ОСНОВА ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Панов Н. В.<sup>1\*</sup>, Комков И. Б.<sup>2</sup>, Логинова Н. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, г. Москва*

<sup>2</sup>*Спортивный клуб «КАНКУ», г. Москва*

\*e-mail: nikolay.panov1966@yandex.ru

Новейшие теоретические исследования в области организационных систем ставят под сомнение принцип оптимизации как единственной основы для достижения полезного результата в ходе разработок искусственного интеллекта (ИИ). Эти исследования выявили элементы сознания системы, которые также стали иммунологическими элементами, способными как к внутрисистемному контролю, так и контролю внешних запросов.

Организованный вследствие этого информационно-технический иммунитет стал основой для создания иммунологического андроида – посредника между индивидуумом и ИИ. Теоретическое исследование выявило и в дальнейшем обосновало пространственно-плоскостное взаимодействие нейролокомоторных принципов искусственно вводимых правил построения движений системы для разработки отдельных инфраструктур, способных к построению ранее не созданного алгоритма. Данные инфраструктуры организуются исключительно по достижении кри-

тического числа носителей системы – индивидуализированных личностей. Только элементы сознания могут взаимодействовать как с экзогенными, так и эндогенными плоскостями пространства, в результате чего исключается межсистемная путаница. Непринятие элементов сознания может привести к разрушению систем, где совместимость определяется информационно-техническим иммунитетом.

Каждый информационный агент проходит контроль совместимости, при необходимости перекодируется, то есть приобретает характеристики, соответствующие системе, а в противном случае уничтожается. Итогом взаимодействия индивидуума с системой является появление способов приобретения свойств с дальнейшим воздействием на реципиента.

Таким образом, принцип оптимизации не отвергается, но становится не главным, так как системой выявляется иерархическая структура поддержки и взаимосвязи, что противоречит механике и биомеханике, где на первое место выходят узловые структуры и миологические нагрузки. Так проявляется нейроанатомический аспект формирования единой матрицы сознания – посредника между нематериальной информационной структурой и физиологическим носителем, что может служить принципиально новой основой для создания ИИ.

### **К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СЛОЖНЫХ ДИНАМИЧЕСКИХ ЗАДАЧ ЧЕЛОВЕКОМ-ОПЕРАТОРОМ В АНАЛОГОВЫХ НАЗЕМНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ, МОДЕЛИРУЮЩИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МИКРОГРАВИТАЦИИ**

Поляниченко А. А. \*, Котровская Т. И., Счастливец Д. В.

*Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН,  
г. Москва*

\*e-mail: alekseipolyanichenko@mail.ru

**Введение.** В условиях работы в микрогравитации для сохранения работоспособности экипажа необходимо надежно оценивать когнитивные способности и психическое благополучие человека-оператора. Квалифицированный специалист операторского профиля должен обладать высоким уровнем компетенции в профессиональных вопросах, адекватно реагируя на ситуации с неопределенностью. Толерантный к неопределенности человек-оператор продуктивно действует в незнакомой обстановке, при недостатке информации берет на себя ответственность и проявляет свои способности инвариантно с учетом ситуации. Достоверная и надежная оценка когнитивных функций человека в космическом полете и в аналоговых наземных экспериментах имеет важное научно-практическое значение.

**Цель:** изучить влияния 21-суточной антиортостатической гипокинезии ( $-6^\circ$ ), моделирующей физиологические эффекты микрогравитации, на нейрофизиологические реакции человека при выполнении сложных динамических задач с элементами неопределенности, и определение психофизиологических детерминант успешности такого рода деятельности.

**Методы исследования.** В экспериментах (2 этапа в 2021-22 гг.) приняли участие 12 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте  $29,8 \pm 4,6$  лет, которые в течение 21-х суток находились в горизонтальном положении тела с углом наклона головы  $-6^\circ$ . Предъявлялись три задачи с элементами неопределенности из батареи когнитивных тестов ПО «CleverBalls»: тест «Неопределенность» позволяет рассматривать работу человека-оператора с фоном, состоящим из дискретных стимулов; в тестах «Скаут» и «Ноль», от испытуемого требуется выделить значимые стимулы среди помех. Для верификации задач ПО «CleverBalls» использовали задачу Фланкера (ПО REBL 2019). До и после выполнения когнитивных тестов проводилась регистрация ЭЭГ.

**Результаты.** В первом этапе исследования на фоне снижения уровня функционального состояния головного мозга (увеличение медленноволновой активности и одновременное снижение быстрых ритмов ЭЭГ) у группы испытуемых наблюдали (по показателю «Процента корректного выбора») улучшение выполнения задач когнитивных тестов, а также улучшение уровня внимания по тесту Фланкер. Во втором исследовании на фоне нормализации функционального состояния головного мозга группы добровольцев (на фоне снижения медленноволновой активности при одновременном повышении альфа-активности ЭЭГ) выявили улучшение выполнения задач когнитивных тестов (по показателю «Процента корректного выбора», «Среднее гармоническое время кликов», «Количество полных пройденных этапов»).

**Заключение.** Вне зависимости от динамики функционального состояния головного мозга добровольцев наблюдали повышение работоспособности и снижение количества ошибок при выполнении когнитивных задач и однонаправленность ЭЭГ показателей до и после выполнения сложных динамических задач.

*Финансовая поддержка: Работа поддержана темой РАН № 63.2.*

**ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ УСТАНОВЛЕНИИ СУБЪЕКТНО-ОБЪЕКТНЫХ ОТНОШЕНИЙ В ПРЕДЛОЖЕНИЯХ С ПАССИВНЫМ ЗАЛОГОМ**

Просвирнина Т. А.<sup>1,2,\*</sup>, Лундина Д. В.<sup>1</sup>, Кручинина О. В.<sup>1</sup>, Гальперина Е. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup> *СПбПУ, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: Prosvirnina2000@yandex.ru

Исследование параметров движения глаз (саккад и фиксаций) направлено на изучение механизмов, лежащих в основе установления субъектно-объектных отношений в предложениях. Целью данного исследования является анализ глазодвигательных реакций в процессе сопоставления предъявляемых на слух предложений (в активном и пассивном залоге) с соответствующей иллюстрацией.

У взрослых испытуемых (n=15, средний возраст – 19.5 лет) регистрировали движения глаз при сопоставлении парных сюжетных картинок (n=36) и предложений (n=72) в активном залоге с прямым (АП) и обратным (АО) порядком слов, пассивном залоге с прямым (ПП) и обратным (ПО) порядком слов. Параметры глазодвигательной активности рассчитывались для областей интереса (ОИ), соответствующих субъекту и объекту действия. Отдельно анализировались стадии восприятия предложения (анализ) и принятия решения.

На стадии анализа выявлены достоверные отличия параметров фиксаций и саккад по ОИ субъекта и объекта действия. Данные характеристики отличались в ходе анализа предложений в активном и пассивном залоге, хотя по проценту правильных ответов отличий не было. В предложениях с пассивным залогом (например, ПП – «Внук обнял дедом», ПО – «Дедом обнял внук») были выявлены отличия между ОИ субъекта и объекта по длительности всех фиксаций, количеству возвратов взгляда в ОИ, общему количеству фиксаций (при  $p < 0.002$ ). Эти параметры в предложениях ПО были больше для ОИ объекта действия, а для ПП – для субъекта действия. Кроме того, для предложений ПП количество и амплитуда саккад были достоверно больше для ОИ субъекта действия ( $Z = -3.78$ ,  $p = 0.000$  и  $Z = -3.05$ ,  $p = 0.002$ ), а для ПО – длительность первой фиксации и средняя длительность фиксаций были больше для ОИ объекта действия ( $Z = -2.99$ ,  $p = 0.002$  и  $Z = -3.01$ ,  $p = 0.002$ ). Для предложений в активном залоге (например, АП – «Внук обнял деда») различия между глазодвигательным поведением были выявлены только по параметрам общей ( $Z = -4.06$ ,  $p = 0.000$ ) и средней ( $Z = 3.30$ ,  $p = 0.001$ ) длительности фиксаций, для объекта действия значения были больше, чем для субъекта.

На стадии восприятия предложений (анализ) глазодвигательное поведение при анализе субъекта и объекта действия зависит от типа грамматической конструкции: на объекте больше фиксаций в АП, АО и ПО, а на субъекте – в ПП. Вне зависимости от типа предложения глазодвигательная активность была выше на стадии анализа, чем на стадии принятия решения.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСВОЕНИЯ ВИРТУАЛЬНОЙ РЕАЛЬНОСТИ**

Разумникова О. М.\*, Еремеев С. А.

*Новосибирский государственный технический университет, г. Новосибирск*

\*e-mail: razoum@mail.ru

Все более широкое распространение цифровых технологий, в том числе применение виртуальной реальности (VR) в образовании или психотерапии, ставит вопросы об индивидуальных особенностях освоения новой для человека среды, динамики этого процесса и изменений эмоционального состояния вследствие погружения в VR. В связи с этим целью нашего исследования стало: оценить скорость адаптации сенсо-моторных реакции при первом знакомстве с VR или с учетом ранее приобретенного опыта и личностных характеристик участников эксперимента и выяснить изменения их эмоционального состояния при погружении в VR.

В исследовании принимали участие 54 студента (18-23 лет, 22 юноши и 32 девушек). Для погружения в VR использовали гарнитуру Oculus Quest 2. Скорость освоения VR оценивали счетом выполнения игры Beat Saber. Личностные характеристики определяли на основе опросников Закермана (SSS – «поиск ощущений», включающего шкалы TAS – стремление к риску и приключениям, BS – устойчивость к монотонии, ES – стремление к новым ощущениям, UA – поиск впечатлений в деятельности) и Айзенка (оценка состояний тревожности, фрустрации, агрессивности, ригидности). Для самооценки эмоционального состояния до и после погружения в VR использовали методику Манкин с определением валентности эмоций, степени активации и амплитуды переживаний. Для выяснения особенностей использования респондентами цифровой среды и опыта пребывания в VR применяли анкетирование.

Анкетирование показало, что 46% студентов использовали VR ранее, преимущественно для развлечений или ради интереса. Согласно результатам статистического анализа, погружение в VR вызывало значимые изменения показателей самооценки эмоционального состояния, независимо от опыта знакомства с VR. Отмечено усиление положительных эмоций, в том числе интереса, радости и удивления, при снижении тревоги, усталости и повышении активации. Счет игры положительно коррелировал с показателями SSS, и в частности с показателями BS и UA,

и негативно—с фрустрацией и ригидностью.

Таким образом, для студентов погружение в ВР является увлекательной деятельностью, улучшающей эмоциональное состояние. Эффективность сенсо-моторных реакций на примере игровой ситуации Beat Saber связана с личностными характеристиками: «поиском ощущений» и самооценкой психического состояния по показателям фрустрации и ригидности.

### **ТЕХНОЛОГИЯ WEB-СЦЕНАРИЕВ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ИНТЕГРАЦИИ СЕТЕЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ПРОВЕДЕНИЕ СТИМУЛЬНЫХ ЭЭГ/ФМРТ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Рудыч П. Д.\*

*Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, г. Новосибирск*

\*e-mail: rudych@ngs.ru

Стимульные ЭЭГ/фМРТ/поведенческие исследования широко распространены не только в нейрофизиологии, но и поведенческой экономике и в других областях. Интеграция стимульных исследований с технологиями искусственного интеллекта и машинного обучения открывают новые возможности, среди которых можно выделить персонализацию стимульной части эксперимента, автоматизацию контроля проведения эксперимента и качества данных, а также индивидуализированную обратную связь и заключения для испытуемого по результатам.

Концепция использовать web-сценарии для экспериментальных исследований активно поддерживается ведущими платформами стимульных парадигм. PsychoPy позволяет экспортировать свой эксперимент как web-страницу начиная с версии 1.85.0 (<https://www.psychopy.org/online/index.html>). Web-представления доступны у Inquisit Millisecond (<https://www.millisecond.com/products/web>). При этом активно развиваются и независимые проекты стимульных парадигм (jsPsych etc).

Также важно отметить постоянно развивающиеся возможности взаимодействия web-приложений с различными периферийными устройствами. Уже сейчас с помощью WebApi поддерживается не только клавиатура, мышь, микрофон и вебкамера, но и последовательные порты (Web Serial API, <https://wicg.github.io/serial/>) и даже HID-устройства (<https://wicg.github.io/webhid/>). Данные интерфейсы позволяют взаимодействовать с различными аппаратными устройствами (StimTracker от Cedrus, triggerbox от BrainProducts и др.). Для работы с TTL-метками через параллельный порт подходит jsPsychParallel из набора jsPsychHardware.

В качестве примеров интегрирования ядра ML можно рассмотреть эксперимент морфинга лица. Лицо испытуемого через веб-камеру поступает на сервер, проходит предобработку методами искусственного интеллекта на искажение (морфинг), полученное изображение демонстрируется испытуемому и при этом обеспечивается синхронизация с фМРТ-объемами по СОМ-порту и выставление TTL-меток по LPT. При этом на сервере агрегируется вся поведенческая статистика и автоматически рассчитываются коэффициенты узнавания, а также online через Web испытуемому предлагается пройти психометрическое тестирование, прозрачно связанное с основным ЭЭГ/фМРТ экспериментом.

Данная реализация показывает высокую интегративную способность и эффективность обобщенных серверных Web-сценариев, где в качестве отдельных сервисов эффективно используются ядра машинного обучения.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 22-28-02006.*

### **ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ СЕРЫХ ВОРОН ПРИ ПОМОЩИ КОМПЛЕКСА ЗАДАЧ НА ПОДТЯГИВАНИЕ ПРИМАНКИ ПРИ ПОМОЩИ ВЫСКАЛЬЗЫВАЮЩЕЙ ВЕРЕВКИ**

Чеплакова М. А.\*, Смирнова А. А.

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

\*e-mail: mair.biol@gmail.com

Для исследования наглядно-действенного мышления животных применяют протоорудийные задачи, в которых орудие заранее совмещено с приманкой. Известно, что некоторые серые вороны и обыкновенные вороны способны справиться со сложными вариантами протоорудийных задач на подтягивание приманки при помощи веревки (Багоцкая и др., 2010), несмотря на то что орудийная деятельность не входит в видоспецифический репертуар их поведения.

Цель нашей работы—разработка нового комплекса протоорудийных задач, применимого для широких сравнительных исследований, и оценка способности серых ворон справляться с ними.

Шести воронам, способным справиться со сложным вариантом классической протоорудийной задачи, в котором приманка размещена напротив конца пустой веревки, предъявили задачу на подтягивание подноса с приманкой при помощи веревки с ограничителем. Через петли на подносе была пропущена веревка, к одному из концов которой был привязан объект (далее—ограничитель), который не давал веревке выскользнуть из петель. В каждой из 30 тестовых проб использовали новый ограничитель. Лишь одна ворона из шести справилась с этой задачей (19 из 30,  $p=0,049$ ), поэтому далее мы обучили всех птиц ее решению. В качестве ограничителя использовали узел. После

завершения обучения повторно провели тест с 30 ограничителями, и с ним справились уже четыре вороны. Еще две птицы справились с этим тестом после дополнительного обучения с тремя новыми ограничителями.

Ни одна из ворон не справилась со следующим тестом, в котором ограничителя не было – поднос можно было подтянуть только за оба конца веревки одновременно. Именно такую задачу применяют для исследования способности к кооперации у животных (Heaney et al., 2017), однако не было известно, понимают ли животные ее структуру. Четырех ворон удалось обучить решать эту задачу. Для того чтобы выяснить, поняли ли они ее структуру, провели заключительный тест с дополнительной короткой веревкой, размещенной параллельно концам длинной, но не соединенной с подносом. В некоторых пробах все четыре птицы подтягивали поднос за три конца. Анализ тех проб, в которых они подтягивали поднос за два конца, показал, что одна из ворон достоверно чаще (21 из 34,  $p=0,0002$ ) выбирала концы соединенной с подносом веревки, что может свидетельствовать о понимании структуры этой задачи.

Разработанный нами новый комплекс протоорудийных задач дополняет спектр методов, применимых для широких сравнительных исследований наглядно-действенного мышления животных разных видов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-28-00364.*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ НЕЙРОННЫХ МЕХАНИЗМОВ ВОСПРИЯТИЯ ЗООСОЦИАЛЬНЫХ СТИМУЛОВ У КРОЛИКОВ

Шамсиев И. Д.\*, Бородачева Ю. В., Крайнев В. Д., Жиганов Л. С., Мантова А. Р., Бондарь И. В.

*Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН, г. Москва*

\*e-mail: ildarshamsiev.al@gmail.com

**Введение.** Вовлеченность в зоосоциальные взаимодействия представляет собой одну из наиболее важных и сложных задач для животного и человека, что актуализирует исследования в области нейронных основ распознавания конспецифика и его поведения [O'Keefe, 2022]. Эксперименты в этой области требуют использования максимально натуралистичных стимулов в сочетании с регистрацией активности головного мозга. Мы опробовали экспериментальную парадигму, совмещающую натуралистичную зрительную стимуляцию и хроническое отведение активности одиночных нейронов.

**Методы.** В исследовании участвовали 7 кроликов (*Oryctolagus Cuniculus*), разделенных на 2 группы: “Наблюдатели” (2) и “Демонстраторы” (5). Каждому Наблюдателю в область правой миндалины был хронически имплантирован пучок из 32 микроэлектродов (NiCr, 18 мкм). Демонстраторы были обучены выполнению инструментального условного рефлекса (ИУР, нажатие на педаль из стойки). Во время регистрации активности нейронов зафиксированный бодрствующий Наблюдатель был расположен напротив экспериментальной камеры, где Демонстратор в течение 15 минут выполнял ИУР. Поведение Демонстратора регистрировалось видеокамерой. После эксперимента проводили выделение и сортировку потенциалов действия в программе Plexon Offline Sorter. Для стадирования поведения было разработано специальное программное обеспечение. Статистический анализ активности отдельных нейронов проводили относительно выделенных поведенческих событий.

**Результаты.** В общей сложности было проведено 134 и на настоящий момент обработано 11 (8%) экспериментов. Выделено 185 отдельных нейронов (медиана за эксперимент = 13 клеток, разброс: 4.2 (5%)–38.7 (95%)). В ходе экспериментов Демонстраторы выполняли большое количество повторяющихся поведенческих паттернов (стойки: медиана 120, разброс: 80 (5%)–179 (95%)). К настоящему моменту нам не удалось обнаружить статистически значимых ответов отдельных нейронов в области регистрации на поведенческий паттерн, выполняемый конспецификом (стойка).

**Заключение.** Была опробована методика предъявления натуралистичной стимуляции с одновременной регистрацией электрофизиологической активности мозга животного-наблюдателя. В дальнейших исследованиях такой подход может быть использован для выявления нейронной сети, осуществляющей распознавание поведенческих паттернов конспецифика.

## Симпозиум Физиология спорта

### РЕЗЕРВНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СЕРДЦА ПО ЧАСТОТЕ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ МЫШЕЧНОЙ НАГРУЗКИ МАКСИМАЛЬНОЙ МОЩНОСТИ

Абзалов Н. И.<sup>1\*</sup>, Гуляков А. А.<sup>1</sup>, Абзалова С. В.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Казанский государственный энергетический университет, г. Казань

\*e-mail: nailabzalov@mail.ru

**Введение.** Установление резервных возможностей отдельных показателей насосной функции сердца у школьников разного возраста во время выполнения мышечной нагрузки максимальной мощности представляет значитель-



ный теоретический интерес и имеет важное практическое значение.

**Методы исследования.** В исследованиях резервов сердца по ЧСС приняли участие школьники, относящиеся по состоянию здоровья к основной медицинской группе, не занимающиеся спортом. Они были объединены в возрастные подгруппы: 6-7 лет; 8-9 лет; 10-11 лет; 14-15 лет; 17-18 лет. Школьники выполняли мышечную нагрузку на велоэргометре, где мощность физической нагрузки задавалась и регулировалась специальной компьютерной программой. Мощность начальной нагрузки для каждого исследуемого устанавливалась из расчета 9 кгм/мин (1,5 Вт) на 1 кг массы тела. Через каждую минуту мощность нагрузки увеличивалась на 50 Вт. Школьникам необходимо было удерживать частоту педалирования на уровне 65-75 оборотов в минуту. При этом постоянно регистрировалась ЧСС, которая измерялась автоматическим измерительным прибором модели OMRON RX-3. Резервные возможности сердца школьников по ЧСС определялись разницей между показателями во время выполнения мышечной нагрузки максимальной мощности и данными в покое.

**Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что самые низкие показатели резервов сердца по ЧСС установлены в возрасте 6-7 лет и составили  $89,59 \pm 2,91$  уд/мин. От возраста к возрасту функциональные резервные возможности сердца по ЧСС увеличиваются и к 17-18-летнему возрасту достигают максимального значения в  $118,09 \pm 3,12$  уд/мин. Было установлено, что с возрастом темпы прироста показателей ЧСС во время выполнения нагрузки максимальной мощности увеличиваются. Абсолютные показатели ЧСС у школьников разного возраста при выполнении мышечной нагрузки максимальной мощности находятся в пределах 183,21-193,35 уд/мин и достоверных межгрупповых различий не имеют.

**Заключение.** В ходе исследований было установлено, что хронотропная реакция сердца на максимальную физическую нагрузку независимо от возраста не различается. Также определено, что резервные возможности сердца по ЧСС у школьников неуклонно растут, и обеспечиваются главным образом уменьшением ЧСС в покое, а показатели частоты сердечных сокращений во время выполнения мышечной нагрузки максимальной мощности межгрупповых различий не обнаруживают. При этом наблюдаются большие индивидуальные колебания ЧСС у испытуемых.

### НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВЕСТИБУЛЯРНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ ДЕТЕЙ 7-10 ЛЕТ СО СЛУХОВОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ

Алексанянц Г. Д.<sup>1\*</sup>, Медведева О. А.<sup>1</sup>, Селихова Е. Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», г. Краснодар

<sup>2</sup>Муниципальное автономное общеобразовательное учреждение муниципального образования город Краснодар гимназия № 18 имени Героя Советского Союза Анатолия Березового, г. Краснодар

\*e-mail: medvedeva-ol.an@mail.ru

Ключевой задачей физического воспитания детей в школах Российской Федерации является формирование физических качеств средствами физической культуры. При этом установлено, что непропорциональность учебного «наполнения» урока адаптационным способностям организма детей служит причиной расстройства в состоянии физического здоровья. В этом плане пристального внимания заслуживают младшие школьники с нарушением слуха (СКШ), у которых отмечаются функциональные изменения ряда систем организма.

Цель исследования – изучение вестибулярной устойчивости и мышечно-суставной восприимчивости у детей 7-10 лет СКШ.

Исследование осуществляли в лаборатории кафедры анатомии и спортивной медицины ФГБОУ ВО КГУФКСТ. Участие приняли 311 практически здоровых школьников (ООШ) и 96 сверстников СКШ на добровольной основе (получены информирования согласия законных представителей).

Для определения приспособительных реакций вестибулярного, проприоцептивного и кинестетического анализаторов использовали величину отклонения от трехметрового отрезка прямой, пройденного без визуального контроля, после пяти вращений на диске «здоровья»; точность воспроизведения положения конечности в локтевом суставе (использовали гониометр «Physiomed Elektomedizin»); оценку результатов пробы сопоставления фактического (без контроля зрения) и запланированного усилий на электронном кистевом динамометре (ДМЭР–30). Как показали результаты исследований вестибулярной устойчивости: школьники СКШ показали отклонение от заданной траектории больше  $87,2 \pm 14,1$  см, чем сверстники ООШ  $50,9 \pm 6,7$  см ( $p < 0,05$ ). При исследовании проприоцептивной восприимчивости отмечена достоверная разница в отклонении воспроизводимого угла в обеих группах (у ООШ  $7,5 \pm 0,9^\circ$  и  $5,3 \pm 0,4^\circ$  у СКШ;  $p < 0,05$ ). Во время обследования кинестетической чувствительности большую неточность в дифференцировке усилий допускали дети ООШ ( $2,1 \pm 0,2$  кг) по сравнению со сверстниками СКШ ( $1,2 \pm 0,1$  кг) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у детей СКШ низкие адаптационные возможности вестибулярного анализатора и проприоцептивной восприимчивости, что детерминировано выраженной «поломкой» ориентирования в пространстве. При этом у детей СКШ отмечается более высокая кинестетическая чувствительность, что является следствием деятельности рук в результате дактилирования и жестового общения.

*Финансовая поддержка: грант № ППН-21.1/27 «Вектор адаптации сенсомоторных систем детей периода второго детства с различной степенью слуховой депривации к образовательным физкультурным технологиям» Кубанского научного фонда.*

## ДИАГНОСТИКА РАННИХ НАРУШЕНИЙ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ АДАПТАЦИИ К ИНТЕНСИВНЫМ МЫШЕЧНЫМ НАГРУЗКАМ

Беляев Н. Г.<sup>1\*</sup>, Левочкина Э. Д.<sup>1</sup>, Самсонова Н. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Кавказский федеральный университет, г. Ставрополь

<sup>2</sup>Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр,  
г. Ставрополь

\*e-mail: belyaev\_nikolay@mail.ru

**Актуальность.** Большие нагрузки в спорте могут привести к нарушениям в сердечно-сосудистой системе (ССС). Нарушения бывают настолько серьезными, что могут явиться причиной смерти спортсмена. В связи с этим проблема ранней диагностики нарушений в миокарде актуальна для спортсменов и специалистов в области спорта.

В настоящее время большое внимание уделяется лабораторным методам диагностики нарушений в миокарде. В частности, определению аутоантител (ауто-АТ) к белкам кардиомиоцитов. Цель исследования – определение динамики ауто-АТ к тропонину I и содержание тропонина I в условиях моделируемого хронического физического перенапряжения (ХФП).

**Материалы и методы.** В исследовании на лабораторных животных крысах самцах в течение 35 дней моделировалось состояние ХФП. У животных методом иммуноферментного анализа проводилось определение ауто-АТ к тропонину I и содержание тропонина I как индикаторов морфофункционального состояния кардиомиоцитов. Для оценки структурных изменений в миокарде осуществлялась регистрация ЭКГ и гистологический анализ кардиомиоцитов.

**Результаты исследования.** Животные способны были выполнять постоянно растущий объем физической нагрузки в течение 20 дней, и на данном этапе не зарегистрировано значимых морфофункциональных нарушений в ССС. Снижение работоспособности, массы тела, количества эритроцитов отмечено в период с 30 по 35 дни эксперимента, что свидетельствует о резвившемся ХФП. В данный период регистрировалась гипертрофия миокарда, умеренная миокардиодистрофия, умеренный интерстициальный фиброз миокарда, у 10 % исследованных крыс фиксировалось нарушение процессов реполяризации левого желудочка по типу субэпикардиальной ишемии. Увеличение количества ауто-АТ к тропонину регистрировалось на 15 день эксперимента, на 20 день количество ауто-АТ возросло 4,5 раза, а на 25 день 6,4 раза. Уровень тропонина I на протяжении всех этапов эксперимента оставался неизменным.

**Заключение.** Выявленные реакции ауто-АТ к тропонину I могут использоваться как специфические маркеры, отражающие самые незначительные патофизиологические изменения, что позволяет судить о возникающих нарушениях в миокарде на самых ранних этапах.

## О ВЛИЯНИИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ И ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА НА СПОСОБНОСТЬ К СОХРАНЕНИЮ РАВНОВЕСИЯ У СПОРТСМЕНОВ

Городничев Р. М.\* , Шляхтов В. Н.

Великолукская государственная академия физической культуры и спорта,  
г. Великие Луки

\*e-mail: gorodnichev@vlgafc.ru

В последние годы получены данные, свидетельствующие о возможности диагностики состояния моторной системы при электромагнитной (ЭМС) и электрической (ЧЭССМ) стимуляции спинного мозга, показана целесообразность использования однократного воздействия указанных видов стимуляции на спинной мозг для повышения функциональных свойств и физических качеств спортсменов. В связи с этим целью работы состояла в исследовании влияния длительных курсов ЭМС и ЧЭССМ в сочетании с физическими упражнениями на способность спортсменов сохранять равновесие.

В исследовании участвовали 16 здоровых испытуемых, специализирующихся в спортивных играх. В течение 10 тренировок перед каждым занятием 8 испытуемых получали ЭМС и 8 – ЧЭССМ в области поясничного отдела. ЭМС наносилась с помощью стимулятора «Magstim Rapid 2», ЧЭССМ – электрического стимулятора «NeoStim-4». Интенсивность стимулов подбирались индивидуально, длительность стимуляции – 3 минуты, частота следования – 15 Гц. Оценка уровня способности к сохранению равновесия определялась с помощью компьютерного стабиланализатора «Стабилан-01» по результатам двух тестов: «Устойчивость» и «Эвольвента».

Позитивные изменения стабилотографических показателей произошли под влиянием обоих видов стимуляции, но их количественная выраженность более существенна при ЧЭССМ. В тесте «Устойчивость» показатели «отклонение вперед» и «качество функции равновесия» улучшились при электростимуляции больше на 25,2 % и 12,3 % соответственно, чем в условиях ЭМС. Способность испытуемых отслеживать динамику зрительных сигналов изменением положения собственного тела, отражаемая в параметрах теста «Эвольвента», также повышалась в большей степени под влиянием ЧЭССМ. Вероятно, указанные эффекты электрического воздействия связаны с более значительной генерализацией процессов возбуждения в спинном мозге, возникающей под его влиянием. Результаты ис-

следования свидетельствуют о различной степени повышения способности к сохранению равновесия спортсменов посредством электрической и электромагнитной стимуляции поясничного отдела спинного мозга.

### **КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ОТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ АГРЕССИВНОСТИ, ТРЕВОЖНОСТИ, МОТИВАЦИИ И ХРОНОРЕФЛЕКСОМЕТРИИ У БОРЦОВ ВОЛЬНОГО СТИЛЯ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СПОРТИВНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ**

Губарева Л. И.<sup>1\*</sup>, Гарунова Р. Э.<sup>2</sup>, Литвинова Л. В.<sup>3</sup>, Гайдарова Б. Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

<sup>2</sup>ГОУ ВО МЗ «Дагестанский государственный медицинский университет», г. Махачкала

<sup>3</sup>АНО ВО Ставропольский институт кооперации (филиал) Белгородского университета кооперации, экономики и права, г. Ставрополь

\*e-mail: l-gubareva@mail.ru

Агрессивное поведение имеет инстинктивную природу (Фрейд, 1997). Идеальный, на наш взгляд, выброс агрессии возможен в спортивных единоборствах в том случае, если он не подразумевает нанесение вреда здоровью партнера, что имеет место в вольной борьбе. Выраженная тревожность в структуре индивидуальных особенностей личности может проявляться в качестве своеобразного «регулятора» уровня агрессии (Прихожан, 1998). При этом значимую роль в достижении целеполагания должна играть мотивация к успеху, а в сохранении здоровья – мотивация к избеганию неудач. Исходя из этого, целью исследования было выявить значимость агрессивности, тревожности и мотивации к успеху и избеганию неудач и их физиологическую основу в достижении высоких спортивных результатов в вольной борьбе.

В подготовительный период обследовано 70 борцов вольного стиля школ Олимпийского резерва г. Махачкалы дагестанской национальности. Успешными считали борцов вольного стиля, получивших 1-й квалификационный разряд в 15-17 лет и разряд КМС в 18-20 лет. Менее успешными считали борцов вольного стиля, не получивших 1 разряд и разряд КМС в соответствующих возрастных группах. Психологическое тестирование проводили с использованием методик: Шкала ситуативной и личностной тревожности Спилберга, Опросник «Басса-Дарки», Методик диагностики личности на мотивацию к успеху и избеганию неудач Элерса. Показатели хронорефлексометрии определяли на приборе «Психофизиолог». Достоверность различий оценивали по Стьюденту.

Согласно полученным данным, уровень личностной и ситуативной тревожности у менее успешных борцов вольного стиля выше, чем у более успешных, значимые различия по показателям личностной тревожности выявлены в 15-17 лет ( $p < 0,05$ ). При этом у менее успешных борцов к юношескому возрасту наблюдаем рост показателей чувства вины. Анализ показателей мотивации к успеху (МУ) и избеганию неудач (МИН) выявил значимое превышение показателей МУ у успешных борцов вольного по сравнению с менее успешными как у подростков, так и у юношей ( $p < 0,05$ ). По показателям МИН значимых различий не выявлено. Расчет разности между показателями МУ и МИН ( $\Delta$ ) выявил, что высоких результатов на ковре добиваются спортсмены не только с более высокими показателями МУ, но и с превалированием МУ над МИН, т.е. когда  $\Delta$ МУ-МИН достигает значений 9÷11 баллов.

Корреляционный анализ показал наличие положительных и отрицательных (от заметных до тесных) связей между психологическими и хронометрическими показателями функционального состояния ЦНС.

### **ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНЫХ НАГРУЗОК РАЗЛИЧНОГО ТИПА НА ПАРАМЕТРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ**

Кабачкова А. В.\*, Захарова А. Н., Капилевич Л. В.

*Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск*

\*e-mail: avkabachkova@gmail.com

Интерес научного сообщества к исследованиям двигательной активности и когнитивной деятельности неуклонно растёт, особенно интересен вопрос механизмов такого взаимодействия и взаимовлияния. Значение сосудистой системы в реализации этого взаимодействия сложно переоценить. Цель исследования – изучить изменения церебральной гемодинамики у тренированных и нетренированных лиц в ответ на физическую и когнитивную нагрузки, а также на их сочетание. В качестве методов исследования использовали стандартную методику реоэнцефалографии, моделирование физических нагрузок статического и динамического характера, моделирование когнитивной нагрузки и их сочетание, а также методы математической статистики. В наблюдении участвовали условно здоровые мужчины в возрасте от 18 до 23 лет, разделенные на группы в зависимости от уровня двигательной активности и уровня тренированности. Были проанализированы реоэнцефалографические записи в состоянии относительного покоя, а также после выполнения различных типов нагрузок. Статическая и динамическая нагрузки вызывают схожие сосудистые реакции у тренированных лиц как в каротидном, так и в вертебробазиллярном бассейнах – увеличение кровенаполнения сосудов и объёмного кровотока, снижение тонуса сосудов распределения и сопротивления, а также облегчение венозного оттока. Однако преобладание в тренировочном процессе нагрузок статического характера сопряжено с выраженным увеличением венозного оттока и снижением общего периферического сопротивления сосудов. Таким образом систематические физические нагрузки вызывают выраженную реакцию со стороны

церебрального кровотока, причем степень их проявления зависит от типа этих нагрузок. Когнитивная нагрузка вызывает выраженные изменения в каротидном бассейне, что проявляется увеличением объёмного кровенаполнения, снижением периферического сопротивления сосудов и улучшением венозного оттока. Последовательное сочетание физической и когнитивной нагрузок приводит к балансу между притоком и оттоком крови преимущественно в каротидном бассейне – крупные и средние артерии расслабляются, создаются условия для облегчения венозного оттока, что в целом положительно отражается на микроциркуляции. Таким образом, физическая и когнитивная нагрузки вызывают изменения церебрального кровотока. Преобладание статических или динамических нагрузок в тренировочном процессе отражается на функциональном состоянии сосудистой системы головного мозга и её реактивности во время специфической работы, в том числе непродолжительной по времени.

*Исследование выполнено при поддержке Программы развития Томского государственного университета (Приоритет-2030).*

### НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРЕНИРОВОЧНОЙ НАГРУЗКИ ДЛЯ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ

Козлов А. В.<sup>1,2\*</sup>, Аньшаков Н. И.<sup>1,2</sup>, Сонькин В. Д.<sup>2,3\*\*</sup>

<sup>1</sup>Центр спортивных инновационных технологий и сборных команд Москомспорта, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, г. Москва

<sup>3</sup>ФГБНУ Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва

\*e-mail: 89165363085a@mail.ru, \*\*e-mail: sonkin@mail.ru

Цель исследования – поиск пульсометрических индикаторов интенсивности, энергетической структуры физиологических затрат и дозы перенесенной физической нагрузки при выполнении циклической работы во всем доступном человеку диапазоне мощности.

18 спортсменов – велосипедистов, специализирующихся в BMX (Bicycle MotoX) и велогонках (перворазрядники, КМС, возраст –  $21.3 \pm 3.4$  лет, вес –  $71.3 \pm 8.5$  кг, МПК –  $56.8 \pm 12.9$  мл/мин/кг, макс. мощность в рампе тесте –  $4.64 \pm 0.5$  Вт/кг), выполняли в разные дни тест с повышением нагрузки до отказа и серию велоэргометрических упражнений предельной мощности при фиксированной продолжительности, в диапазоне нагрузок от аэробного порога до максимальной анаэробной мощности – 10, 30, 60, 120, 1800 и 7200 с.

Регистрировали среднюю мощность упражнения ( $W_{cp}$ ), потребление кислорода, ЧСС и максимальную концентрацию лактата ( $La_{max}$ ). Упражнения выполнялись на велоэргометре Lode Excalibur Sport (Нидерланды). Газометрические измерения и регистрация ЧСС проводились с помощью газоанализатора Cosmed Qark (Италия). Концентрацию лактата определяли автоматическим анализатором Biosen C-Line (EKF-diagnostic GmbH., Германия).

По пульсовым суммам работы (ПСр) и пульсовым суммам пятиминутного восстановления (ПСв) рассчитаны: удельная интенсивность физиологических затрат ( $УИФЗ_{ПС} = (ПСр + ПСв) / t_{упр} / \Delta ЧСС_{макс}$ , где  $\Delta ЧСС_{макс} = ЧСС_{макс} - ЧСС_{спредстартовый}$ ), вклад анаэробных процессов в общее энергообеспечение упражнения ( $АНв = ПСв / (ПСр + ПСв)$ ), доза перенесенной нагрузки за упражнение ( $ДН = t_{упр} \times W_{cp} \times УИФЗ$ ) и доза перенесенной нагрузки, связанная с анаэробными процессами ( $ДН_{ан} = t_{упр} \times W_{cp} \times АНв$ ). По потреблению кислорода аналогично рассчитывались одноименные показатели.

Между значениями  $УИФЗ_{ПС}$  и  $W_{cp}$ /кг, а также АНв и скоростью накопления  $La_{max}$  выявлены тесные экспоненциальные взаимосвязи (соответственно:  $R^2 > 0.93$ ,  $R^2 > 0.87$ , при  $p < 0.05$ ). Между парными значениями  $УИФЗ$ , АНв, ДН,  $ДН_{ан}$ , рассчитанными по потреблению кислорода и по пульсовым суммам, во всем диапазоне мощности от АНП до максимальной анаэробной мощности выявлены тесные линейные взаимосвязи (соответственно:  $R^2 > 0.85$ ,  $R^2 > 0.98$ ,  $R^2 > 0.96$ ,  $R^2 > 0.81$ , при  $p < 0.05$ ).

Результаты исследования позволяют использовать предложенные пульсометрические показатели для определения интенсивности, структуры энергозатрат упражнения и дозы перенесенной физической нагрузки, и на этой основе – определения направленности и нормирования тренировочной нагрузки.

### ВЛИЯНИЕ 3-МЕСЯЧНОЙ СИЛОВОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ТРАНСКРИПТОМ И ПРОТЕОМ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ЧЕЛОВЕКА

Леднев Е. М.<sup>1,2\*</sup>, Султанов Р. И.<sup>2</sup>, Махновский П. А.<sup>1</sup>, Смирнов И. П.<sup>2</sup>, Попов Д. В.<sup>1,2</sup>, Генерозов Э. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>ФНКЦ физико-химической медицины им. академика Ю. М. Лопухина ФМБА России, г. Москва

\*e-mail: ledhauz@gmail.com

Силовые тренировки являются мощным стимулом для mTORC1-зависимой активации синтеза белков (трансляции) в скелетной мышце. При этом, как после регулярных силовых тренировок, так и после однократного упражнения в мышце изменяется экспрессия сотен белок-кодирующих генов (мРНК), что также регулирует скорость синтеза соответствующих белков на уровне транскрипции. Цель исследования – оценить изменение протеома скелетной мышцы после регулярных силовых тренировок и сопоставить эти изменения с изменением экспрессии соответствующих мРНК.

Десять здоровых молодых мужчин (19-28 лет) тренировали мышцы-разгибатели ног (жим платформы ногами сидя) на протяжении 12 недель (3 раза в неделю, нагрузка 50-75 % от максимальной произвольной силы). Объем мышц бедра оценивали с помощью МР-томографии. Биопсические пробы ткани из *m. vastus lateralis* брали в базальном состоянии до и после 12-нед. тренировок, а также через 8 ч и 24 ч после однократного тренировочного занятия (упражнение жим платформы одной ногой) из работавшей и не работавшей (контрольной) ноги. Изменение содержания множества белков (протеом) и мРНК (транскриптом) оценивали с помощью панорамной количественной масс-спектрометрии и РНК-секвенирования, соответственно.

Двенадцать недель силовых тренировок увеличили объем *m. quadriceps femoris* (на 12 %,  $P=0,002$ ) и силу мышц-разгибателей ног (на 19 %,  $P=0,002$ ). После тренировочного периода наблюдалось изменение базальной экспрессии 209 мРНК, 145 из которых увеличили содержание. Анализ функционального обогащения показал, что эти мРНК обогатили функциональные категории «секретируемые вещества», «внеклеточный матрикс» и «базальная мембрана». Однократное тренировочное занятие изменило содержания 396 и 584 мРНК через 8 ч и 24 ч, соответственно, из них увеличили экспрессию 239 и 304 мРНК. Эти гены обогатили (в точке 24 ч) функциональную категорию «цитоскелет». Выявлена ассоциация генов, изменивших экспрессию в результате тренировок, с транскрипционными факторами, регулируемыми ангиогенез (ERG, SOX18), миогенез (MEF2A, MSX2) и дифференцировку миоцитов (MYOG, MYF5, MSC). Сопоставление изменений в экспрессии мРНК и кодируемых ими белков позволило выявить группы белков, увеличение содержания которых регулируется на уровне транскрипции.

Таким образом, были выделены группы белков, увеличение содержания которых после регулярных силовых тренировок регулируется или не регулируется на уровне транскрипции, т. е. за счет увеличения экспрессии их мРНК.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00362.*

## **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПОЗЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ БАЛАНС-ТРЕНИРОВКИ**

Мельников А. А.<sup>1\*</sup>, Смирнова П. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва

<sup>2</sup>Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского,  
г. Ярославль

\*e-mail: meln1974@yandex.ru

Баланс-тренировка – это методика развития равновесие (т.е. баланса) вертикального тела с помощью упражнений на неустойчивых или податливых опорах. Баланс-тренировка эффективна в снижении риска падений у пожилых лиц, ускорении реабилитации после травм нижних конечностей и в повышении физических способностей и спортивных результатов у спортсменов (Zech et al., 2010). Баланс-тренировка совершенствует устойчивость вертикальной позы, однако механизмы, лежащие в основе эффекта, остаются полностью не выясненными. Целью работы – изучить механизмы совершенствования регуляции позы под влиянием баланс-тренировки. Группа молодых девушек («Баланс»,  $n=13$ ) в течение 10 недель тренировалась на неустойчивых и ограниченных по площади опорах, другая группа составили «Контроль» ( $n=13$ ). Регуляцию моноопорной позы анализировали с помощью стабилотрии в статических и полудинамических условиях (на пресс-папье с разным радиусом кривизны). Функциональные тесты использованы для определения силовой выносливости мышц бедра и растяжимости мышц голени. Проприоцептивную чувствительность определяли как ошибку воспроизведения наклона прямым телом в голеностопном суставе. В группе «Баланс» по сравнению с «Контроль» установлено (двухфакторный дисперсионный анализ) увеличение силовой выносливости сгибателей и разгибателей бедра, точности воспроизведения наклона вертикальным телом, а также устойчивости моноопорной позы в статических и полудинамических условиях только с закрытыми глазами (ЗГ). Величина эффекта Козна баланс-тренировки увеличивалась в порядке: статическое равновесие с открытыми глазами (ОГ)  $\leq$  полудинамическое равновесие с ОГ  $\leq$  статическое равновесие с ЗГ  $<$  полудинамическое равновесие с ЗГ. Прирост силовых способностей нижних конечностей и проприоцептивной точности коррелировало с уменьшением амплитуды колебаний центра давления в моноопорной стойке с ЗГ. Таким образом, важными механизмами совершенствования регуляции вертикальной позы под влиянием баланс-тренировки является повышение силовых способностей нижних конечностей и специальной проприоцептивной чувствительности постуральной системы.

## **АДАПТАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТУДЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ФИТНЕС-ЗДОРОВЬЯ**

Михайлова С. В.\*

Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского,  
Арзамасский филиал, г. Арзамас

\*e-mail: fatinia\_m@mail.ru

Мониторинг изменений в организме в процессе занятий фитнесом и спортом является основой правильной организации тренировочного процесса в целях повышения адаптационных возможностей, выработки определен-

ных физических качеств и формирования телосложения. При допуске молодежи к спортивным тренировкам часто не учитывается исходное функциональное состояние регуляторных систем и их адаптационные возможности, что является одной из причин быстрого наступления дисрегуляции и перетренированности организма уже на начальных этапах занятий.

Цель исследования: изучение адаптационных возможностей студентов с различным уровнем фитнес-здоровья (ФЗ).

**Материалы и методы:** исследование проведено среди 415 студентов 18-25 лет, включающее: измерения в ходе изучения дисциплины «Физическая культура и спорт» (тестирование физической подготовленности по упражнениям из комплекса ВФСК ГТО) и измерения в Центре здоровья во время прохождения профилактических медицинских осмотров (антропометрия, биоимпедансметрия (содержание жировой и мышечной массы, общей воды и основной обмен), кардиоинтервалография (индекс напряжения, LF и HF) и др.). Уровень ФЗ определялся с применением нового способа (Патент РФ № 2754651, 2021. Михайлова С. В. и др.) по 5 показателям: индекс компонентного состава тела, силовой индекс, коэффициент выносливости, индекс Скибинской и оценка физической подготовленности.

**Результаты** проведенного исследования показали высокий уровень адаптационных возможностей у студентов с хорошим и высоким уровнем ФЗ, что подтверждается не только определением степени адаптации по методу Р. М. Баевского, но и показателями вариационной пульсометрии и спектрального анализа. У студентов с низким ФЗ отмечается возрастание централизации управления сердечным ритмом, обусловленное повышением активности симпатического отдела, происходящее на фоне снижения парасимпатических влияний на синусовый узел. У студентов с высоким ФЗ определено оптимальное функциональное состояние, характеризующееся сбалансированностью деятельности парасимпатического и симпатического отделов. Реакция организма на ортостатическую пробу у них происходит с умеренным напряжением механизмов центральной регуляции ритма сердца.

**Заключение.** Высокий уровень ФЗ, являющийся результатом физкультурных занятий и спортивных тренировок, отражается на функциональном состоянии регуляции, которая под влиянием систематических физических нагрузок тренируется и совершенствуется.

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИНЕРГИИ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ЛОКОМОЦИЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Моисеев С. А.\*

*Великолукская государственная академия физической культуры и спорта, г. Великие Луки*

\*e-mail: sergey\_moiseev@vlgafo.ru

**Введение.** Одно из решений проблемы избыточности элементов управляемой системы заключается в формировании низкоразмерных управляемых модулей – синергий, обеспечивающих активность мышц сгибателей и разгибателей в структуре локомоторного цикла. В работе предполагалось определить оптимальные параметры извлечения синергетических мышечных модулей при локомоциях, оценить их вариативность и выявить особенности пространственно-временной структуры межмышечного взаимодействия под воздействием чрескожной электрической стимуляции спинного мозга.

**Методы исследования.** Исследования выполнены с применением комплекса оборудования, включающего: 16-канальный электромиограф, систему 3d-видеозахвата, электростимулятор NeoStim-16 и Биокин ЭС-5, тредбан, устройство горизонтальной вывески нижних конечностей. Данные об электроактивности скелетных мышц и кинематические характеристики изучаемых движений экспортировались в систему Statistica, формировали матрицы данных, из которых извлекали модули (синергии) с применением методов факторизации матриц. Для сопоставления пространственно-временных характеристик извлекаемых модулей применяли кросскорреляционный анализ, анализ косинусного подобия, дисперсионный анализ.

**Результаты.** Установлены оптимальные параметры предобработки электромиограмм, повышающие качество извлечения мышечных модулей методами факторизации матриц. Показана целесообразность применения факторного анализа для изучения структуры мышечных синергий. Наблюдаемая вариативность пространственно-временной структуры синергий в условиях повышения интенсивности локомоций является следствием применения различных стратегий двигательного контроля в структурах ЦНС. Электростимуляционное воздействие на спинной мозг меняло реципрокные синергетические взаимоотношения одноименных мышц нижних конечностей в структуре выявленных синергетических модулей, преимущественно, при стимуляции мотонейронных пулов нижней конечности, находящейся в безопорном положении.

**Заключение.** Установленные различия в параметрах пространственно-временной структуры мышечных синергий произвольных локомоций и модулируемых чрескожной электрической стимуляцией спинного мозга связаны с реорганизацией ритмогенерирующей части спинальной нейрональной сети, осуществляющей управление структурой локомоторного цикла.

## ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ПЛОВЦОВ-СПРИНТЕРОВ К ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ ИНТЕРВАЛЬНЫМ ТРЕНИРОВКАМ

Румянцева Э. Р.\* , Каун В. А.

ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры»,  
г. Казань

\*e-mail: rumelv@yandex.ru

Современное плавание характеризуется высокой конкуренцией среди спортсменов, обуславливающей высокую мощность и скорость прохождения дистанции. В мировой практике подготовки пловцов высокой квалификации все чаще практикуется интервальный метод тренировки с поддержанием соревновательного или около соревновательного скоростного режима, позволяющий достигать результата при минимальных объемах нагрузки. В научной литературе имеется много сведений об эффективности интервальной тренировки для подготовки спринтеров в различных видах спорта, однако нагрузка столь высокой интенсивности требует глубокого понимания механизмов адаптации организма к данному виду деятельности. Так ряд исследователей подчеркивают, что повторяющиеся сверхкороткие соревновательные отрезки характеризуются значительными острыми физиологическими реакциями, поэтому их следует применять исключительно при подготовке высококвалифицированных спортсменов, физически готовых выдержать нагрузку без патологических изменений в состоянии здоровья.

В исследовании приняли участие 20 пловцов-спринтеров, имеющие спортивные квалификации Мастер спорта России и Мастер спорта международного класса. На фоне подготовки с применением методов интервальной тренировки, в конце первого, третьего и шестого мезоциклов оценивался уровень: порога анаэробного обмена, максимальной анаэробной мощности и емкости, а также уровень лактата в крови сразу после нагрузки и в процессе восстановления на второй, пятой и десятой минутах.

В ходе анализа результатов исследования выявлено, что наибольшие сдвиги наблюдались в показателях максимальной анаэробной мощности, более чем на 5 % от исходного уровня. Степень закисления крови при нагрузке, оцениваемая по уровню лактата в крови, снизилась, а время восстановления сократилось. Применяемый режим тренировок не оказал существенного влияния на уровень анаэробной емкости

Наибольший положительный эффект по показателям анаэробной мощности и емкости выявлен у спортсменов, специализирующиеся в плавании брассом и комплексным плаванием, то есть в видах с более высоким уровнем мощности двигательного цикла.

Таким образом, адаптация организма высококвалифицированных пловцов-спринтеров к применению высокоинтенсивного интервального метода тренировки характеризуется существенными сдвигами в системе энергообеспечения.

## ЭРГОГЕНИЧЕСКИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ И АДАПТАЦИЯ СПОРТСМЕНОВ

Сентябрев Н. Н.<sup>1\*</sup>, Долецкий А. Н.<sup>2</sup>, Мирошникова С. С.<sup>1</sup>, Камчатников А. Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волгоградская государственная академия физической культуры, г. Волгоград

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

\*e-mail: nnsvglsp@rambler.ru

Под эргогенами в спорте понимают не тренировочные средства, повышающие работоспособность спортсмена. Многие механизмами эргогенов считают влияние на биоэнергетику, но ряд исследований показал изменение состояния ЦНС при их применении. Нами изучены центральные и гемодинамические эффекты эргогенических воздействий и изменения полезного результата работы функциональных систем (ФС) достижения спортивных результатов. Использованы методы исследования: оценка изменений функционально активных мышц по данным миоэлектрометрии (ФЭМ), ЭЭГ, регистрация показателей церебральной гемодинамики по РЭГ, регуляции ССС по вариабельности сердечного ритма (ВСР), сенсомоторных реакций, координационных возможностей и спортивной результативности. Установлено, что электроимпульсные воздействия на организм спортсменов по методу электросна, стимуляция активизирующими и релаксирующими эфирными маслами (ЭМ), аудиостимуляция функциональной музыкой (ФМ) активизирующего и успокаивающего характера, регламентированные гиперкапнически-гипоксические воздействия с помощью дыхательного тренажера улучшали показатели спортивной деятельности. Увеличивалось время велоэргометрической работы до отказа на уровне (Тпред PWC<sub>170</sub>). Повышалась точность прицельных движений при бросках в баскетболе и в игре «Дартс» (ТДД). За счет специфических изменений показателей бегового шага снижалась степень утомления на завершающих отрезках коротких дистанций, что обуславливало улучшение времени бега (Т100м). Таким образом все методы воздействия на состояние организма охарактеризуются как эргогенные. Их применение улучшало ряд показателей церебральной динамики по РЭГ и нормализовало межполушарную асимметрию по кровотоку, т.е. было направлено на оптимизацию метаболические условия работы ЦНС. Выяснена динамика взаимосвязей после воздействия ЭМ центрального звена ФС (по ЭЭГ, ВСР и сенсомоторных реакций), состояния эффекторного аппарата (ФЭМ, вегетативное обеспечение по показателям ССС), и параметров полезного результата ФС (Тпред PWC<sub>170</sub>, характеристики бегового шага, Т100м. ТДД). Выявлено усиление этих связей, особенно между

центральным, регуляторным звеном и характеристиками эффекторного аппарата, показателем чего было улучшение координационных возможностей. Можно предположить, что эргогенические воздействия изменяют состояние центрального, регуляторного аппарата ФС адаптации к спортивной деятельности, в чем важную роль играет улучшение церебральной гемодинамики.

### **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА У ПОДРОСТКОВ-СПОРТСМЕНОВ**

Ярышева В. Б.<sup>1\*</sup>, Шибкова Д. З.<sup>2</sup>, Байгужин П. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, г. Челябинск

<sup>2</sup>Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), г. Челябинск

\*e-mail: yarysheva@list.ru

Настоящее исследование предпринято для выявления ранних маркеров сердечно-сосудистых катастроф у юных спортсменов. В рамках врачебного контроля, подростки-спортсмены регулярно проходят электрофизиологическое обследование (ЭКГ), а в случае выявления неблагоприятных ЭКГ-изменений, – эхокардиографию (ЭхоКГ). Морфо-функциональные нарушения сердечной деятельности встречаются чаще у спортсменов, занимающихся в условиях, требующих проявления выносливости и/или быстрых переходов от отдыха к физическому перенапряжению (Krasnytska et al., 2011). Частота случаев внезапной смерти (ВСС) достоверно увеличивается ежегодно на 6 % в год (Скуратова, 2012), поэтому актуальным вопросом спортивной физиологии и медицины является поиск чувствительных и специфичных параметров в прогнозе ВСС у юных спортсменов. Цель исследования: оценить чувствительность и специфичность маркеров адаптивного ремоделирования сердца у подростков-спортсменов в зависимости от интенсивности нагрузки. Испытуемые имели первый взрослый разряд, из них 94 девушки, 110 юношей в возрасте  $15,3 \pm 1,62$  лет. Интенсивность физической нагрузки определялась в зависимости от степени потребления кислорода тканями (Mitchell et al., 2005). ЭКГ-диагностику проводили на аппарате SENSITEC, согласно рекомендациям (Recommendations for the Standardization..., 2009). ЭхоКГ – на аппарате MINDREYDC-6 с помощью микроконвексного датчика 2P2 с фазированной решеткой (Рекомендации Европейской ассоциации..., 2008). Статистический анализ проводился с применением программ IBM SPSS Statistics v. 23. Применяли W-критерий Шапиро-Уилка, U-критерий Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью определения чувствительности и специфичности ожидаемых изменений был проведен ROC-анализ коррелируемых показателей Эхо-КГ с интенсивностью физической нагрузки. Выявили, что чувствительными диагностическими признаками является изменение параметров левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка; специфичным – показатель фракции выброса. Таким образом, интенсивность динамической и статической нагрузки у юных спортсменов влияет на размеры левого предсердия, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка: чем выше интенсивность, тем выше показатели размеров толщины стенок и полости левого предсердия. Отрицательная корреляция между интенсивностью нагрузки и фракцией выброса свидетельствует о повышении фракции в ответ на увеличение интенсивности нагрузки.

### **Постерная секция: Физиология спорта**

#### **ФАКТОРНАЯ СТРУКТУРА ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ НА БАЗОВОМ ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ ЛЫЖНИКОВ**

Бахарева А. С.\*, Ненашева А. В., Шибкова Д. З.

Южно-Уральский государственный университет, г. Челябинск

\*e-mail: baxar@bk.ru

С целью оценки структуры отношений между переменными, отражающими функционально-метаболическое состояние системы крови, их классификации и выявления наиболее информативных показателей на базовом этапе подготовительного периода у лыжников-гонщиков, нами проведен факторный анализ. В состав выборки были включены 10 спортсменов-лыжников, лидеров Челябинской области. Количественно-качественные показатели венозной крови были получены на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex, Япония). Всего проанализированы 25 показателей системы крови, в том числе биохимические параметры. Анализ результатов выявил четыре группы факторов. Первый фактор (28,85 %) объединил 8 переменных с равным соотношением положительных и отрицательных взаимосвязей. Значения максимальной силы связи ( $r = 0,96$ ) имели параметры тромбоцитарного звена (распределение, количество и объем тромбоцитов). Переменные лейкоцитарного звена системы крови представлены абсолютным количеством лейкоцитов и эозинофилов ( $r = 0,75$ ) и ( $r = 0,64$ ), соответственно. Сила связи переменных, отражающих метаболические процессы, а именно: АЛТ и АСТ соответствовала высокому уровню. Второй фактор включал 9 переменных с общей суммой дисперсии 28,47 %, из которых 6 имели (+) корреляционную связь,



3 (-) связь. Эритроцитарное звено представлено количеством эритроцитов и их объемом, содержанием гемоглобина в эритроците ( $r = -0,97$ ,  $r = 0,96$  и  $r = 0,81$ ). Переменные лейкоцитарного звена были представлены количеством нейтрофилов и лимфоцитов ( $r = 0,82$  и  $r = -0,66$ , соответственно). Переменные, отражающие метаболические процессы (мочевина, ЛДГ) и гормональную активность (тестостерон) имели также высокую тесноту связи. III фактор включал 5 переменных (21,72% дисперсии). Наиболее сильную статистическую взаимосвязь проявили показатели неоднородности эритроцитов по объему, концентрации гемоглобина в эритроците и СОЭ. IV фактор (21,72%) включил 6 переменных, с преобладанием отрицательных корреляционных взаимосвязей. Показатели тромбокрита и гематокрита имели максимальную силу связи. Таким образом, на физические нагрузки базового этапа организм спортсменов отвечает комплексом переменных, характеризующих структуру функционально-метаболического состояния системы крови.

### **ВОЗДЕЙСТВИЕ ДОЗИРОВАННОЙ ГИПОКСИИ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ И ЛИМФАТИЧЕСКУЮ СИСТЕМЫ**

Демченко Г. А. \*, Абдрешов С. Н., Койбасова Л. У., Бекманов Б. О.

*«Институт генетики и физиологии» КН МВОН РК, г. Алматы, Казахстан*

\*e-mail: georgiidemchenko@mail.ru

Для подготовки спортсменов к высоким достижениям используется дозированная нормобарическая гипоксия. Преставлял интерес изучить в модельных экспериментах на животных механизмы адаптивных процессов организма в сердечно-сосудистой и лимфатической системах.

Эксперименты приведены на 60 лабораторных белых крысах линии Sprague Dawley, разбитых на 3 группы. В гипоксической камере тренировку проходили 2 группы, одна с физической нагрузкой, при концентрации  $O_2$  от 15-14,5% при  $t -22-24^\circ$  и  $H -44-75\%$ ,  $CO_2 -0,05-0,45\%$ , проведено 35 тренировок в течении 30 минут.

После проведенных тренировок у животных наблюдали увеличение частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, увеличения минутного кровотока. Был отмечен период повышенной активности миокарда, укорочения кардиоцикла, и расширение комплекса QS. Показатели кардиораспираторной системы демонстрировали увеличения центральной гемодинамикой и внешнего дыхания. Наблюдалось увеличение эритроцитов, гемоглобина и его срадство к  $O_2$ . Установлено, достоверное увеличение показателей МОНО ( $p < 0,001$ ), МОНО% ( $p < 0,001$ ), МСН ( $p = 3$ ), РЛТ ( $p = 0,013$ ) и ПКТ ( $p = 0,007$ ) и достоверное снижение СЦК ( $p = 0,02$ ) параметра, в пользу исследуемой группы. Гипоксия преводила к стабильности параметров легочной вентиляции и привалирование парасимпатическая регуляция в работе сердца, увеличивалось реактивность миокарда. Показаны функции печени, почек, энергитический метоболизм скелетных мышц, которые не нарушались при проведении гипоксических тренировок. Наблюдалось увеличение лимфообразования, лимфотока, снижение реологических свойств лимфы, и увеличение иммунологических свойств лимфы.

Таким оброзом примененные дозированные гипоксические тренировки с физической нагрузкой позволили заметно улучшить показатели гемолимфоденамики и кардиораспираторной системы, а так же приводили к компенсаторному ангиогенезу в мышцах конечностей, сердечной мышцах, легочной ткани и головном мозге. Гипоксические тренировки с физической нагрузкой способствовали активации и увеличению объема компенсаторно-приспособительного резерва организма.

*Работа выполнена при поддержке и в рамках научного проекта № 15-ПЦФ-23-24 МВОН РК.*

### **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ ДЛЯ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У СПОРТСМЕНОВ**

Доможилова А. А. \*

*ФГБОУ ВО «Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: a.domozhilova@lesgaft.spb.ru

**Введение.** Согласно современным представлениям, резервные возможности микроциркуляторного русла выступают в качестве индикатора функционального состояния организма человека и таким образом являются потенциально важным объектом изучения в контексте задач спортивной физиологии.

**Методы исследования.** В исследовании принимали участие представители различных спортивных специализаций, объединенные на основании особенностей тренировочной и соревновательной деятельности в следующие группы: группа 1 ( $n=46$ )—виды с проявлением специальных навыков, группа 2 ( $n=19$ )—скоростно-силовые виды, группа 3 ( $n=48$ )—виды со смешанным типом нагрузок, группа 4 ( $n=31$ )—виды с преимущественным проявлением выносливости. Контрольную группу составили здоровые нетренированные испытуемые ( $n=23$ ). Исследование кровотока в области ногтевого ложа пальца кисти выполняли с помощью доплерографа Минимакс-Допплер-К. Регистрировали показатели средней скорости кровотока ( $V_{sm}$ , см/с) в покое и при следующих тестирующих воздействиях: проба с задержкой дыхания, окклюзионная проба и проба с локальной мышечной нагрузкой.

**Результаты.** В состоянии покоя у испытуемых всех рассматриваемых групп были получены сопоставимые показатели микроциркуляции. Выполнение пробы с задержкой дыхания приводило к статистически значимым изменениям скорости кровотока у испытуемых контрольной группы (42 %), группы 1 (55 %) и группы 3 (58 %) (при  $p < 0,05$ ). В свою очередь, после пробы с локальной мышечной нагрузкой выраженные изменения кровотока наблюдались только у представителей видов спорта с проявлением специальных навыков (прирост на 25 %,  $p < 0,05$ ) и у атлетов, представляющих виды спорта с преимущественным проявлением выносливости (снижение на 65 %,  $p < 0,05$ ). В то же время значения реактивной гиперемии, развивающейся после окклюзионной пробы, для всех групп наблюдения соответствовали адекватной реакции и составляли у спортсменов группы 1-55 %, группы 2-90 %, группы 3-72 %, группы 4-73 %, а у испытуемых контрольной группы – 40 % (при  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют информативность функциональных проб для диагностики особенностей адаптации микроциркуляции у спортсменов.

### ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОГО КЛАССА, ЗАНИМАЮЩИХСЯ АВТОСПОРТОМ, В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ СПОРТИВНОЙ ПОДГОТОВКИ

Захарьева Н. Н.\* , Арефьева П. М.

*Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва*

\*e-mail: zakharyeva.natalia@mail.ru

Показатели морфофункционального состояния являются отражением спортивного мастерства в автоспорте. Адаптивные сдвиги отражаются на морфофункциональных показателях организма гонщиков к специфическим физическим нагрузкам и имеют динамические изменения в различные периоды спортивной подготовки, что позволяет судить о готовности гонщика к соревнованиям. Показатели морфофункционального статуса гонщика составляют основу полезной модели физиологических характеристик гонщика при выходе на пик спортивной формы.

**Методы исследования:** оценка морфологического статуса (измерение роста, веса, биоимпедансометрия); определение уровня аэробной (максимальный ступенчатый тест до отказа) и анаэробной подготовленности (Вингейт-тест 30 сек.), оценка сенсомоторных реакций (ПЗМР, СЗМР); методы математической статистики. Исследование проводилось с участием 21 человека (3 спортсмена со званием ЗМС, 4 чел. МСМК, 1 чел. МС, 13 чел. КМС), возраст гонщиков в среднем  $37,2 \pm 6,7$  лет, спортивный стаж  $16,4 \pm 7,4$  лет.

**Результаты.** В соревновательный период у гонщиков высокого класса масса тела в среднем  $78,6 \pm 1,1$  кг, мышечная масса (ММ) составляет 48,1 %, а жировая (ЖМ) – 15,6 %. В подготовительный период масса тела увеличивается до  $81,7 \pm 2,8$  кг, ММ снижается до 46,9 %, а ЖМ растет до 17,4 %. В конце соревновательного сезона отмечен более низкий уровень аэробной подготовленности, чем в подготовительном периоде (ЧСС ПАНО  $154,6 \pm 9,4$  уд/мин, мощность ПАНО  $185,3 \pm 26$  Вт и, соответственно, ЧСС ПАНО  $159,2 \pm 7$  уд/мин, мощность ПАНО  $190,3 \pm 29,3$  Вт). В результатах оценки уровня анаэробной подготовленности противоположная закономерность: максимальная мощность гонщиков в соревновательный период  $9,76 \pm 0,8$  Вт/кг, в подготовительный значительно меньше  $8,63 \pm 1,02$  Вт/кг. Скорость реакции в ПЗМР и СЗМР имеет лучшее значение у спортсменов в подготовительный период ( $167 \pm 34$  и  $377 \pm 65$  мс соответственно), в конце соревновательного сезона данные показатели ухудшаются ( $184 \pm 23$  и  $406 \pm 33$  мс).

**Заключение.** Полученные данные изменения морфофункционального статуса гонщиков в различные периоды спортивной подготовки позволили сформировать полезную модель, отражающую характеристики морфофункционального статуса гонщика на пике спортивной формы: соревновательный вес спортсменов  $78,6 \pm 1,1$  кг (ММ – 48,1 %, ЖМ – 15,6 %), показатели ПАНО – ЧСС  $154,6 \pm 9,4$  уд/мин, мощность  $185,3 \pm 26$  Вт, максимальная мощность в Вингейт-тесте  $9,76 \pm 0,8$  Вт/кг, а скорость реакции  $184 \pm 23$  в ПЗМР и  $406 \pm 33$  мс в СЗМР.

### ДИНАМИКА TP, HF-, LF- И VLF-ВОЛН КИГ ЭЛИТНОГО ЛЫЖНИКА В ГОДИЧНОМ ЦИКЛЕ

Катаев Д. А.<sup>1,2\*</sup>, Циркин В. И.<sup>3</sup>, Трухин А. Н.<sup>1</sup>, Трухина С. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Вятский государственный университет, г. Киров*

<sup>2</sup>*«Федерация лыжных гонок Республики Татарстан», г. Казань*

<sup>3</sup>*Казанский государственный медицинский университет, г. Казань*

\*e-mail: den.cataev2014@yandex.ru

**Цель работы:** оценить изменения спектральных показателей кардиоинтервалографии (КИГ) у элитного лыжника-гонщика на протяжении годичного цикла.

**Материал и методы исследования.** С марта 2019 г. по июнь 2020 г. 27-летний лыжник-гонщик К.Д. (автор), мастер спорта, член сборной Татарстана почти ежедневно регистрировал у себя КИГ в положении лежа (5 мин) системой «ВНС-Микро» («Нейрософт») и фиксировал объем (V<sub>км</sub>, V<sub>мин</sub>) и интенсивность (NЧСС) нагрузки. Оценивалась общая мощность спектра (TP, мс<sup>2</sup>), абсолютная (AM, мс<sup>2</sup>) и относительная (в % к TP) мощности HF-, LF- и VLF-волн. Медиану и центили рассчитывали для каждого месяца и периода цикла. Различия оценивали по U-критерию, считая значимыми при  $p < 0,05$ . Для расчетов, в том числе коэффициента корреляции Спирмена использовали BioStat2009 Professional.

**Результаты исследования.** Объем нагрузок был максимален в подготовительном периоде (ПП)–21 км/день, а минимален в переходном–18 км/день; их интенсивность была стабильной (рабочий пульс 120-121 уд/мин). Для ПП характерен рост медианы TP (9473), AMHF (3793), AMLF (1962), AMVLF (2818) и VLF% (32,6%) и прямая зависимость VLF% от объема нагрузки (Vкм). В соревновательном периоде сохранялась медиана TP (8047), AMHF (3519), AMLF (2032), AMVLF (1874) и VLF% (32,8%). В переходном периоде снижалась медиана TP (6961), AMHF (3371), AMLF (1480), AMVLF (1874), LF% (21,7%) и VLF% (27,7%), но возрастала медиана HF% (47,3%). Для годового цикла выявлена прямая зависимость TP от объема нагрузок (Vкм) и AMVLF от ее объема (Vкм) и интенсивности (Nчсс).

**Выводы.** Динамика медиан TP, AMHF, AMLF и AMVLF указывает на высокую парасимпатическую активность у элитного лыжника и ее рост в ПП; рост медианы VLF%, отражает синтез кардиомиоцитами ненейронального ацетилхолина (нНАХ), а рост медианы LF% и HF%–формирование тревожности из-за стартов. Постулируется, что при тренировках на выносливость формируется антиапоптотическая система, в которую помимо нНАХ входят другие БАВ, способствующие выживанию кардиомиоцитов в условиях интенсивных нагрузок и оксидантного стресса, а успешность лыжника зависит от врожденного набора компонентов этой системы.

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СТУДЕНТАМИ КИНЕЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАДАНИЙ РАЗНОГО УРОВНЯ СЛОЖНОСТИ

Ковалева А. В. \*, Крикленко Е. А., Лихоманова Е. Н.

*ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина», г. Москва*

\*e-mail: anastasia\_kovaleva@hotmail.com

**Введение.** Большинство видов деятельности человека представляет собой сочетание когнитивной нагрузки с двигательной, то есть чаще всего в своей жизни человек выполняет двигательно-когнитивные задачи различной степени сложности как по объективным критериям, так и по субъективной оценке. Целью данного исследования являлся поиск объективных индикаторов, отражающих сложность выполняемого двигательного упражнения, с использованием мультимодальной регистрации физиологических показателей в реальном времени.

**Методы исследования.** В исследовании приняли участие 17 студентов второго курса института театрального искусства (ГИТИС) (19-25 лет). Студенты выполняли в течение 1 минуты два кинезиологических упражнения неведущей рукой: более простое–последовательно показать фигуры пальцами кисти («зайчик-коза-вилка») и более сложное–приведение (аддукцию), затем отведение (абдукцию) пальцев 3 и 4, а затем приведение и отведение пальцев 2 и 4 («вулканец-бабочка») (MacIntosh B. J. et al., 2007). Комплекс выполнялся три раза с 1-минутным отдыхом между сериями. Одновременно регистрировались физиологические показатели: фотоплетизмограмма, частота и амплитуда абдоминального дыхания, кожная проводимость, ЭЭГ (один канал Cz). Вычислялись следующие показатели: амплитуда пульсовой волны, ЧСС, показатели variability ритма сердца, частота и амплитуда дыхания, значение кожной проводимости, относительные мощности основных ритмов ЭЭГ ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\theta$ ,  $\beta$ ).

**Результаты.** При переходе от более простого к более сложному заданию происходят следующие изменения физиологических показателей: амплитуда пульсовой волны снижается только в первой серии ( $p=0.037$ ), SDNN снижается в первой ( $p=0.042$ ) и второй ( $p=0.002$ ) сериях, кожная проводимость растет только во второй ( $p=0.006$ ) и третьей ( $p=0.002$ ) серии. Частота дыхания значимо не меняется, а амплитуда абдоминальной составляющей снижается во второй ( $p=0.049$ ) и третьей ( $p=0.039$ ) серии. Во всех трех сериях наблюдается снижение мощности  $\theta$ ,  $\alpha_1$ ,  $\beta$  ритмов, но высокочастотный альфа-диапазон демонстрирует значимое снижение только при первом выполнении упражнения ( $p=0.006$ ).

**Заключение.** В исследовании была проведена мультимодальная регистрация физиологических показателей, относящихся как к вегетативной, так и к центральной нервной системам, в процессе выполнения кинезиологических заданий двух уровней сложности в трех последовательных сериях с периодами отдыха между ними. Результаты показали, что одни показатели (амплитуда пульсовой волны, SDNN) являются более чувствительными к сложности выполняемого задания при первых предъявлениях (ориентировочная реакция, эффект новизны), а другие (амплитуда абдоминального дыхания, кожная проводимость) позволяют выявить различия в уровне сложности между заданиями при повторных их выполнениях (в частности, на второй и/или третий разы). На основании регистрации ЭЭГ по одному каналу можно отметить только общее снижение мощности всех ритмических составляющих при выполнении более сложного упражнения.

### ВЛИЯНИЕ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ НА ПОСТУРАЛЬНУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ СПОРТСМЕНОВ-ТАНЦОРОВ ВЫСОКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

Коняев И. Д., Захарьева Н. Н. \*

*Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва*

\*e-mail: zakharyeva.natalia@mail.ru

В танцевальном спорте успешность двигательной деятельности танцора определяют высокоразвитые координационные способности. Одним из факторов, определяющих раскрытие координационных способностей на сорев-

нованиях, является степень выраженности психоэмоционального напряжения (ПЭН) спортсменов. Танцоры с различной степенью ПЭН имеют различные характеристики постуральной устойчивости.

**Методы исследования:** 1) для оценки личностной тревожности (уровня ПЭН) использовали методику Джанет Тейлор на основе Миннесотского многоаспектного личностного опросника (ММРП); 2) постуральную устойчивость спортсменов изучали методом стабилотрии при помощи компьютерного стабилотриализатора с биологической обратной связью (БОС) «Стабилан-01-2», производства ЗАО «ОКБ «РИТМ»», г. Таганрог. Все испытуемые проходили тест «Мишень» в «Европейской» стойке; 3) методы статистической обработки данных: непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Выборку составили 127 спортсменов мужчин и женщин, занимающихся танцевальным спортом. Средний возраст испытуемых составил  $19,4 \pm 2,5$  лет, спортивная квалификация от I взрослого разряда до Мастеров спорта РФ.

**Результаты.** Все испытуемые были распределены на 3 группы в зависимости от уровня личностной тревожности (уровня ПЭН): низкотревожные – g1 (n=38), умереннотревожные – g2 (n=61), и высокотревожные – g3 (n=28). По итогам анализа выявлены статистически значимые различия между группами танцоров по показателям стабилотрического теста «Мишень». Спортсменов-танцоров высокой квалификации с низким ПЭН отличают более высокие значения показателей, характеризующих лучшее развитие качества функции равновесия, в сравнении с танцорами с высоким ПЭН: «Средний разброс» ( $g1 < g3$ , при  $p < 0,05$ ) и «Площадь эллипса» ( $g1 < g3$ , при  $p < 0,05$ ). Спортсменов с высоким психоэмоциональным напряжением отличают наибольшие значения «Коэффициента кривизны» ( $g3 > g2$ , при  $p < 0,01$ ), что отражает преобладание угловатых, тремороподобных колебаний центра давления по стабилотриформе.

**Заключение.** У спортсменов-танцоров высокой квалификации статистически значимо различаются показатели постуральной устойчивости в зависимости от степени психоэмоционального напряжения. Испытуемых с низким психоэмоциональным напряжением отличает более совершенная способность к поддержанию равновесия, в сравнении с испытуемыми с высоким психоэмоциональным напряжением.

### АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ДЫХАНИЯ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОГНИТИВНОЙ ЗАДАЧИ ДВУХ УРОВНЕЙ СЛОЖНОСТИ

Крикленко Е. А. \*, Ковалева А. В., Лихоманова Е. Н.

ФГБНУ «НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина», г. Москва

\*e-mail: e. kriklenko@nphys.ru

**Введение.** В данном исследовании мы рассматриваем влияние изменения когнитивной нагрузки на параметры ВСР и частоты дыхания. Целью исследования было выявление достоверных показателей, отражающих неравномерность нагрузки при выполнении непрерывного когнитивной задания.

**Методы исследования.** В исследовании приняли участие 18 здоровых добровольцев (10 женщин), средний возраст 20,7 лет ( $SD=2,67$ ) без заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы, системной гипертензии или других состояний, которые могли бы потенциально повлиять на анализ ВСР, в анамнезе. В качестве когнитивной задачи участникам исследования предлагалось чтение текста вслух в прямом виде (простая задача) и перевернутом на  $180^\circ$  виде (сложная задача). Текст предъявлялся с экрана монитора  $15''$  в режиме непрерывной презентации в течение 1 минуты. После чтения следовал отдых (1 мин.), во время которого участник исследования смотрел на фотографию пейзажа. Серии из простого, сложного задания и отдыха повторялась три раза. Запись физиологических показателей осуществлялась непрерывно во время всего исследования с помощью полиграфа фирмы ThoughtTechnology (Канада). В связи с тем, что условия эксперимента не позволяли закрепить электроды для записи ЭКГ непосредственно на теле участника эксперимента, был использован фотоплетизмографический датчик, закрепленный на большом пальце левой руки. Далее данные фотоплетизмограммы были преобразованы в RR интервалы при помощи встроенного программного обеспечения BiographInfiniti. Параметры дыхания записывались с помощью пневмографического датчика. Длительность исследования для одного испытуемого составляла 9 минут. Анализ показателей ВСР проводили с использованием программного обеспечения Kubios (версия 2.2).

**Результаты.** Для анализа вариабельности сердечного ритма в процессе выполнения неравномерного по сложности когнитивного задания нами были использованы временные, частотные и нелинейные показатели ВСР. Несмотря на то, что были выявлены достоверные изменения как параметров сердечной деятельности (RR, SDNN, RMSSD, SD2, SD1/SD2) так и частоты дыхания между простым и сложным заданием на отдельных этапах исследования, ни один из показателей не показал достоверных различий на всех этапах исследования. Поэтому нами был применен такой интегративный показатель как физиологическая цена деятельности (ФЦД). Расчет «физиологической цены» ( $\rho, \%$ ) производили по следующим формулам:  $\rho = \sqrt{\sigma_{\text{ЧСС}}^2 + \sigma_{\text{ЧД}}^2}$ ,  $\sigma_{\text{ЧСС}} = 100\% \times (\text{ЧСС}_{\text{н}} - \text{ЧСС}_{\text{фон}}) / \text{ЧСС}_{\text{фон}}$ ;  $\sigma_{\text{ЧД}} = 100\% \times (\text{ЧД}_{\text{н}} - \text{ЧД}_{\text{фон}}) / \text{ЧД}_{\text{фон}}$ . (Где: ЧСС<sub>н</sub> - частота сердечных сокращений при нагрузке; ЧСС<sub>фон</sub> - частота сердечных сокращений в фоновой записи). При использовании показателя ФЦД различия между простым и сложным этапом когнитивного задания было достоверно выявлено на всех этапах исследования.

**Заключение.** В исследовании был проведен анализ показателей ВСР и дыхания в процессе выполнения когнитивной задачи двух уровней сложности. Показано, что неравномерность когнитивной нагрузки в процессе деятельности наиболее достоверно выявляется при использовании интегративного показателя, объединяющий параметры деятельности сердечной и дыхательной системы.

## ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ТАНЦОРОВ И ТАНЦОВЩИЦ ПРИ ЗАНЯТИЯХ СПОРТИВНЫМИ БАЛЬНЫМИ ТАНЦАМИ

Малиева Е. И.\*, Захарьева Н. Н.

*Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», г. Москва*

\*e-mail: elena.malieva13@gmail.com

**Актуальность.** Для оптимизации тренировочного процесса танцоров и танцовщиц разного возраста необходимо изучать возрастные закономерности адаптационных перестроек, происходящих в организме спортсменов при занятиях спортивными бальными танцами. *Своевременный учет* адаптационных изменений функционального состояния танцоров лежит в основе оптимизации тренировочного процесса.

**Методы исследования.** Вариабельность ритма сердца (ВРС) измеряли с помощью АПК «Варикард 2.1». Испытуемые выполняли активную ортостатическую пробу. Всего исследовано 96 спортсменов и спортсменок. Испытуемых разделили на три группы: Gr1 (11 танцоров, 14 танцовщиц), препубертатный период; Gr2 (17 танцоров, 14 танцовщиц), пубертатный период; Gr3 (20 танцоров, 20 танцовщиц), постпубертатный период. Оценку регуляции сердечного ритма проводили по методике Шлык Н. И. (2009).

**Результаты.** В Gr1 при изменении положения тела статистически значимо меняются показатели анализа ВРС внутри выборок у девочек и мальчиков. У мальчиков под воздействием стрессового фактора ИС увеличивается в 4,7 раз (лежа=1,03, стоя=4,85). Больше половины мальчиков (82 %) и девочек (65 %) демонстрируют умеренную и выраженную доминацию влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) в положении стоя. У юношей в Gr2 отмечается умеренная симпатизация, у девушек баланс смещен в сторону парасимпатических влияний, статистически значимой разницы между группами нет. Высокий уровень статистических различий отмечается внутри группы Gr2 у юношей и девушек при переходе в положение стоя ( $p < 0,05$ ). В Gr3 ряд параметров отличается в выборках между юношами и девушками только в положении лежа. Показатель  $PNN50 > 30\%$  у танцовщиц выше, чем танцоров (у юношей=31,74, у девушек=54,65), что указывает на возрастание тонуса парасимпатической ВНС и развитие тренированности. Самый неблагоприятный вариант адаптации к физической нагрузке, II тип вегетативной регуляции с преобладанием автономного контура, отмечен в 45 % случаев у танцоров в положении стоя. У танцовщиц отмечается преобладание ваготонического типа вегетативной регуляции сердечного ритма.

**Заключение.** У танцоров и танцовщиц во всех трех возрастных группах отмечается однотипная высокая реактивность на ортостатическую пробу с усилением влияния симпато-адреналовой системы и типологическая неоднородность в регуляции вариабельности сердечного ритма в горизонтальном и вертикальном положениях, что отражает различие напряжения физиологических механизмов при адаптации к танцевальной нагрузке.

## ВЛИЯНИЕ ТРЕНИРОВОЧНЫХ ЗАНЯТИЙ НА ПИКОВУЮ АНАЭРОБНУЮ МОЩНОСТЬ И ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИКРОНОЖНЫХ МЫШЦ У ЮНЫХ ГИМНАСТОК

Малука М. В.\*, Бугаец Я. Е., Шапка Е. С., Швыдченко И. Н.

*Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,  
г. Краснодар*

\*e-mail: mvmaluka@mail.ru

На начальном этапе тренировочного процесса в художественной гимнастике уделяется особое внимание способностям спортсменок к выполнению прыжковых элементов, в связи с чем представляется актуальным решение задач, направленных на выявление особенностей в формировании ведущих механизмов, обеспечивающих развитие взрывной силы у юных гимнасток. В исследовании приняли участие 22 девочки возрастом 7-10 лет, занимающиеся художественной гимнастикой. Исследование проводили в два этапа: до и после проведения в течение 5 недель специального комплекса упражнений, направленных на укрепление мышц нижних конечностей. На каждом этапе рассчитывали пиковую анаэробную мощность (ПАМ) по формуле:  $ПАМ (Вт) = 54,2 \sqrt{VJH (см)} + 34,4 \cdot \text{масса тела (кг)} - 1520,4$  (Gomez-Bruton et al., 2019) по результатам теста «Вертикальный прыжок» на плиометрическом мате «Fusion sport jump» и регистрировали электромиограмму (ЭМГ) икроножных мышц с использованием «Callibri Muscle Tracker» (ООО «НейроМД», Россия) при выполнении упражнений «Перекаты» и «Прыжок». Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев при помощи пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft). Статистическая значимость была установлена на уровне  $P < 0,05$ . После проведения специального комплекса упражнений выявлено увеличение абсолютных и относительных значений ПАМ на 13,06 (5,22;29,17)% и 7,9 (2,03;26,93)%, соответственно ( $P < 0,05$ ); зафиксированы изменения в распределении качественных оценок: количество гимнасток с «низкими» показателями ПАМ ( $< 30$  Вт/кг) снизилось с 54,5 % до 18,2 %, при этом увеличилось количество гимнасток со «средними» (30-40 Вт/кг) и «высокими» значениями ПАМ ( $> 40$  Вт/кг) с 36,4 % до 54,5 % и с 9,1 % до 27,3 %, соответственно. Анализ ЭМГ при выполнении упражнения «Перекаты» показал статистически значимое увеличение средней амплитуды ЭМГ ( $A_{cp}$ ) как в левой, так и в правой нижних конечно-

стях на 39 % и 36 %, соответственно, и величины площади ЭМГ-активности справа на 30 % ( $P < 0,05$ ). В упражнении «Прыжок» увеличение Аср выявлено только в левой икроножной мышце: 986,50 (703,00; 1365,00) мкВ против 706,00 (444,00; 1337,00) на первом этапе ( $P < 0,05$ ). Полученные результаты демонстрируют, что применение специального комплекса упражнений для развития мышц нижних конечностей у юных гимнасток обеспечивает повышение эффективности анаэробно-алактатного обеспечения мышечной деятельности, сопряженного с усилением ЭМГ-активности.

### ИЗУЧЕНИЕ АМПЛИТУДНО-ВРЕМЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК КАРДИОИНТЕРВАЛОВ СПОРТСМЕНОВ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ХУДОЖЕСТВЕННОЙ ГИМНАСТИКОЙ

Платошкина Е. Е.\* , Назаренко А. С., Чершинцева Н. Н., Зверев А. А.

*Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма,  
г. Казань*

\*e-mail: platoshkina\_75@mail.ru

**Введение.** Кардиореспираторная система включает в себя сердечно-сосудистую систему и систему дыхания, которая является неотъемлемой составляющей физиологического состояния организма. Известно, что ритмичные колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений следуют за вдохом и выдохом, способствуя оптимизации процессов тканевой перфузии и газообмена, поддерживая возникновение соответствующих кардиореспираторных реакций в условиях повышенной метаболической потребности. Физические нагрузки приводят к сердечно-сосудистым изменениям, которые заметно повышают сердечно-сосудистую деятельность, позволяя спортсмену улучшить свою работоспособность и добиться более высоких спортивных результатов. Цель данного исследования: изучение изменений в кардиореспираторной системе при изменяющихся во времени паттернах дыхания.

**Методы исследования.** В исследовании принимали участие спортсмены, занимающиеся художественной гимнастикой ( $n=10$ ) и не спортсмены ( $n=10$ ) в возрасте от 18 до 20 лет на базе НИИ «Поволжского ГУФКСИТ». Регистрация паттернов дыхания и ЭКГ проводилась с помощью программы LabChart 8.0. График дыхания состоял из следующего протокола: 3 минуты свободного дыхания, далее линейное увеличение частоты дыхания в течение 4,5 минут с 0,08 Гц до 0,4 Гц, затем 3 минуты свободного дыхания и, последующее линейное уменьшение частоты дыхания в течение 7,5 минут с 0,4 Гц до 0,08 Гц.

**Результаты.** В условиях изменяющихся паттернов дыхания у спортсменов наблюдался двухфазный эффект. В условиях постепенного увеличения Частоты дыхания наблюдался разнонаправленный эффект между двумя группами. При увеличении частоты дыхания ЧСС у не спортсменов увеличивалось, а у спортсменов наблюдался двухфазный эффект с незначительным уменьшением вначале и с последующим увеличением в конце эксперимента. Данные изменения сопровождались изменением амплитудно-временных характеристик кардиоинтервалов.

**Заключение.** Таким образом, различные дыхательные аритмии могут влиять на частоту сердечных сокращений и изменять амплитудно-временные характеристики кардиоинтервалов, что может вызывать дополнительные нагрузки на сердце и развивать различные заболевания в кардиореспираторной системе.

### КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СИНТЕЗОМ ЦИТОКИНОВ/ХЕМОКИНОВ И СИСТЕМОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Радьш И. В.<sup>1</sup>, Еликов А. В.<sup>2</sup>, Коростелева М. М.<sup>1,3</sup>, Ходорович А. М.<sup>1</sup>, Ханферьян Р. А.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,  
г. Москва*

<sup>2</sup>*Кировский государственный медицинский университет, г. Киров*

<sup>3</sup>*ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва*

\*e-mail: khanfer1949@gmail.com

**Введение.** Известно, что активность иммунной защиты у спортсменов в значительной степени зависит от интенсивности и продолжительности спортивной нагрузки. Ранее в многочисленных исследованиях было показано, что у высококвалифицированных спортсменов различной спортивной специализации наблюдается активация синтеза различных иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов. Исследование состояния продукции иммунорегуляторных факторов имеет большое значение для оценки не только физического состояния спортсменов, но и состояния их здоровья. В связи с тесной связью между состоянием иммунитета и антиоксидантной защиты организма нами изучена корреляция между показателями синтеза ряда важнейших цитокинов/хемокинов и показателей свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты на разных этапах спортивной активности атлетов.

**Методы исследования.** В исследовании принимали участие профессиональные спортсмены ( $n=61$ ), специализирующиеся в циклических и ациклических видах спорта, а также студенты, не занимающиеся спортом ( $n=24$ ). Наряду с этим были проведены исследования у 24 профессиональных спортсменов, завершивших активные занятия спортом. Концентрацию цитокинов и хемокинов в сыворотке крови профессиональных спортсменов исследовали методом иммуноферментного анализа. Активность свободнорадикального окисления и диеновых конъюгатов опре-

деляли спектрофотометрически, а первичные антиоксидантные компоненты и общая антиоксидантная активность (ОАА) – хемилюминисцентным методом.

**Результаты.** Исследования установлено, что интенсивная физическая активность профессиональных спортсменов сопровождалась статистически достоверным ( $p < 0.01$ ) повышением концентрации секрецией IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), а также противовоспалительного цитокина IL-10, что коррелировало с повышением ОАА. В группе атлетов, завершивших спортивную активность ОАА была значительно ниже по сравнению как с группой активных атлетов, так и контрольной группой. При этом наблюдался дисбаланс между активностью супероксиддисмутазы и каталазы, который коррелировал с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов.

**Заключение.** Интенсивная физическая активность спортсменов, в отличие от умеренной и низкой, оказывает значительное влияние на синтез цитокинов/хемокинов и метаболические процессы. Дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов коррелирует с активностью оксидантной и антиоксидантной систем, которые зависят от интенсивности спортивных нагрузок.

### **ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ ПЛОВЦОВ ПРИ ТЕСТИРОВАНИИ С ПОВЫШАЮЩИМИСЯ ПЛАВАТЕЛЬНЫМИ НАГРУЗКАМИ СО СПОРТИВНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ**

Солопов И. Н.<sup>1,2,\*</sup>, Авдиенко В. Б.<sup>1</sup>, Солопов А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научный центр физической культуры и спорта, г. Москва

<sup>2</sup>Волгоградская государственная академия физической культуры, г. Волгоград

\*e-mail: Solopov58@mail.ru

При оценке подготовленности спортсменов крайне важна диагностика механизмов функционирования основных физиологических систем, определяющих и лимитирующих физическую работоспособность, и, как их результат, процессы энергообеспечения. При этом наибольшее количество важнейшей информации можно получить при применении стандартизированного метода ступенчатого увеличения дозированных физических нагрузок. Целью исследований явилось определение степени взаимосвязи показателей газового метаболизма у пловцов в процессе выполнения ступенчатого теста с повышающимися плавательными нагрузками со спортивными результатами пловцов.

Показатели газового метаболизма определялись непосредственно во время тестирования с повышающимися нагрузками посредством газоанализатора «Cortex Meta Max 3B Swim». Было обследовано 64 пловца высокой квалификации.

Сравнительный анализ изучаемых функциональных показателей у пловцов показал, что по большинству параметров наиболее высокие значения оказались у представителей баттерфляя. В целом обнаруживается, что структура функциональных возможностей у пловцов имеет характерные отличительные особенности у представителей разных способов плавания. Анализ этих корреляционных взаимосвязей свидетельствует, что большинство показателей метаболизма, в незначительной степени коррелируют со спортивным результатом. Вместе с тем обнаружилось весьма существенные корреляционные связи спортивного результата с величиной скорости плавания на уровне порога анаэробного обмена (ПАНО). В тоже время показатели газообмена, регистрируемые на разных уровнях интенсивности плавания, весьма существенно взаимосвязаны с величиной максимального потребления кислорода.

Полученные результаты, позволяют считать, что при диагностике и оценке функциональной подготовленности и специальной физической работоспособности пловцов целесообразным использование показателей функциональной экономичности и эффективности, так как именно они имеют ведущее значение для специальной физической работоспособности высококвалифицированных пловцов.

### **АКТИВАЦИЯ СПИНАЛЬНЫХ МОНОСИНАПТИЧЕСКИХ РЕФЛЕКСОВ У СПОРТСМЕНОВ ПРИ ГИПОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ**

Шилов А. С.\*

ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН», г. Сыктывкар

\*e-mail: s.shilov@icloud.com

**Введение.** Современный спорт давно характеризуется, не только повышенной конкуренцией, но и постоянным поиском подходов для расширения функциональных возможностей организма, являющихся основой для максимального спортивного результата. Одним из таких подходов является применение гипоксических тренировок. Целью настоящей работы являлось изучение активации моносинаптических рефлексов постурально-тетанической мускулатуры у спортсменов, занимающихся различными видами спорта, при действии острого и интермиттирующего гипоксического фактора.

**Методы исследования.** Исследования выполнены с участием представителей плавания ( $n=7$ ), легкой атлетики ( $n=8$ ), лыжных гонок и биатлона ( $n=7$ ). Возраст: 21-30 лет, уровень квалификации – от I разряда до МС. Исследуемые в базовом общеподготовительном этапе подготовки использовали интервальные гипоксические тренировки (ИГТ)–

дыхание гипоксической газовой смесью ( $\text{FiO}_2 = 11-12\% \text{ O}_2$ ,  $\text{CO}_2-0,03-0,04\%$ , суммарная гипоксическая экспозиция составляла от 30 до 50 минут в зависимости от сеанса ИГТ, реституции – 1-2 мин). Для анализа активации спинальных рефлексов использовали электронейромиограф НМА 4-01 «Нейромиан» (Россия).

**Результаты.** У спортсменов – представителей всех исследуемых групп после ИГТ установлены однонаправленные изменения в активации моносинаптического рефлекса Хоффманна, связанные с повышением амплитуд Н-рефлекса и меньшими силами тока вызова максимального спинального рефлекса. Моторные ответы также вызывались при меньшей токовой стимуляции, особенно у легкоатлетов-спринтеров и в меньшей степени у пловцов, специализирующихся на длинные дистанции. Установлено, что у спортсменов после курса ИГТ происходит «облегчение» Н-рефлекса, особенно у лиц с «поздним» Н-рефлексом.

**Заключение.** По-видимому, данные особенности активации Н- и М-ответов связаны со спецификой тренировочной нагрузки. В тоже время при нормировании максимальных рефлекторных ответов гипоксический фактор нивелирует специфику спортивной подготовки и приводит к однонаправленным изменениям среди всех когорт исследуемых, что может быть использовано тренерами и спортивными физиологами для расширения не только сердечно-сосудистой производительности атлетов, но для повышения контрактильной эффективности постурально-тетанической мускулатуры.

### ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ПРОФИЛЯ У ЖЕНЩИН, РЕГУЛЯРНО ЗАНИМАЮЩИХСЯ ФИТНЕСОМ

Южакова А. А. \*, Смелышева Л. Н., Сажина Н. В., Архипова О. А.

*Курганский государственный университет, академическая кафедра «Анатомия и физиология человека» имени профессора, заслуженного деятеля науки РФ А. П. Кузнецова, г. Курган*

\*e-mail: kokb.alena@yandex.ru

**Введение.** Проблема репродуктивного здоровья является одной из актуальных в современном мире и в ряде исследований доказана зависимость репродуктивного здоровья женщин от массы тела, а двигательная активность является необходимым для поддержания оптимального функционального состояния организма (Бугаевский, 2015; Смелышева, 2015; Максименко, 2019).

Методологией оценки функционального состояния женского организма является анализ вариабельности сердечного ритма (Агаджанян и соавт. 2007; Баевский, 2001). Исходя из этого, интерес представляла оценка факторного анализа репродуктивного профиля женщин с различным индексом массы тела и исходным тонусом вегетативной нервной системы.

**Методы исследования.** В исследовании участвовало 38 женщин, относящихся к основной медицинской группе. Все женщины занимались фитнесом 3 раза в неделю по 60 минут. У всех был определен индекс массы тела и исходный вегетативный тонус. Определение концентрации гормонов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа, с учетом фазы ОМЦ. Величина и направленность связи между исследуемыми показателями оценивалась корреляционным анализом по Спирмену. Критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05 (вероятность не менее 95 %).

**Результаты** собственных исследований. Установлена прямая связь средней силы в общей группе женщин, регулярно занимающихся фитнесом между уровнем эстрадиола и ИМТ:  $r = 0,46$ ;  $p = 0,00079$ ; и отрицательная связь средней силы:  $r = -0,43$ ;  $p = 0,01$  между уровнем прогестерона и индексом массы тела. Анализ зависимости уровня половых и гонадотропных гормонов от исходного вегетативного тонуса выявил их достоверные различия: у ваготоников концентрация ЛГ составила  $4,28 \pm 0,24$  МЕ/л, у нормотоников  $5,55 \pm 0,57$  МЕ/л, а у симпатотоников  $7,34 \pm 0,71$  МЕ/л, концентрация ФСГ также имела тенденцию к повышению в ряду В-Н-С. Выявлены достоверные различия в содержании ЛГ у ваготоников, относительно лиц с нормотоническим и симпатическим тонусом ВНС ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что парасимпатический отдел вегетативной нервной системы сопряжен с низкой выработкой гонадотропных гормонов. У женщин с преобладанием симпатикотонии установлена прямая сильная корреляционная связь  $r = 0,95$  ( $p = 0$ ) между ИМТ и уровнем эстрадиола. У женщин с преобладанием нормотонии установлена отрицательная корреляционная связь средней силы  $r = 0,50$  ( $p = 0,03$ ) между ИМТ и уровнем эстрадиола.

**Заключение.** Модуляция синтеза половых гормонов в большей степени опосредована участием жировой ткани, а выработка гонадотропинов – исходным тонусом вегетативной нервной системы.



## Круглый стол по истории физиологии

### И. П. ПАВЛОВ—ЛАУРЕАТ ДЕВЯТИ ЗОЛОТЫХ НАГРАДНЫХ МЕДАЛЕЙ

Поляков Е. Л.\* , Вовенко Е. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия.*

\*e-mail: eugeneleo49@bk.ru

В течение долгой и плодотворной жизни И. П. Павлов за успехи в науке был награжден девятью золотыми медалями. 3 февраля 1875 г. Совет Санкт-Петербургского университета определил «...Михаила Афанасьева и Ивана Павлова за диссертации...» О нервах, заведующих работою в поджелудочной железе... удостоить награды золотой медалью» Императорских университетов «Преуспевшему». В марте 1880 г. лекарь Иван Павлов был награжден золотой медалью «За успехи в науках» Императорской Санкт-Петербургской медико-хирургической академии за предоставленные им 10 сочинений. В 1903 г. И. П. Павлов был удостоен именной золотой медали Германской императорской Леопольдино-Каролинской академии естествоиспытателей в Галле «За труды в области здравоохранения». 27 ноября (10 декабря) 1904 г. в Стокгольме королем Швеции Оскаром II были вручены И. П. Павлову диплом и золотая медаль Нобелевской премии по физиологии или медицине «В знак признания его работ по физиологии пищеварения, благодаря которым было сформировано более ясное понимание жизненно важных аспектов этого вопроса». В 1905 г. И. П. Павлов был награжден именной золотой медалью «В честь Уильяма Бейли» Лондонского королевского колледжа врачей «За плодотворный вклад в физиологию». В 1915 г. И. П. Павлову—иностранному члену (1907) Лондонского королевского общества была присуждена высшая награда Общества именная золотая медаль «В честь Годфри Копли». В 1925 г. в СССР по заказу Государственного института экспериментальной медицины была выбита медаль «На 50-летие научной деятельности академика И. П. Павлова». Автор медали медальер, академик Академии художеств, Герой Труда А. Ф. Васютинский (1858-1935). Всего было изготовлены 425 бронзовых, одна золотая и 5 серебряных медалей. Перечисленные выше семь редких и уникальных золотых медалей И. П. Павлова были в 1969 г. приобретены Государственным музеем изобразительных искусств им. А. С. Пушкина в Москве у наследников ученого и хранятся в коллекции Отдела нумизматики. Кроме того, в декабре 1894 г. Общество русских врачей в Санкт-Петербурге наградило И. П. Павлова золотой медалью за заслуги в области физиологии пищеварения, а в декабре 1906 г. И. П. Павлов получил золотую медаль Академии наук для рецензентов сочинений, представленных на соискание премии им. академика К. М. Бэра.

## Сателлитный симпозиум. Физиология от молекулы до системы

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Абдрешов С. Н.\*

*Институт генетики и физиологии КН МНВО РК, г. Алматы, Казахстан*

\*e-mail: SNABDRESHOV@mail.ru

Особую опасность для здоровья человека представляют отходы нефтяной и химической промышленности, содержащие токсические летучие органические вещества,  $CCl_4$  оказывает отрицательное влияние на состав крови, висцеральные функции, на ЦНС и периферическую нервную систему, нарушает функции печени. В литературе недостаточно сведений о состоянии лимфатической системы при токсическом гепатите, в связи с этим предпринято настоящее исследование.

Эксперименты проведены на белых лабораторных крысах массой  $220 \pm 5$  г, 1-я—группа (20 крыс)—контрольная, 2-я группа (35 крыс) получала 50 % масляный раствор  $CCl_4$  по 0,3 мл на 100 г массы четыре раза через день. Регистрировали лимфоток и изучали биохимические показатели лимфы. Изучали сократительную активность изолированных лимфатических узлов.

Согласно полученным данным, у крыс сформировался токсический гепатит, что подтверждено гистологическим и биохимическим анализом. Лимфоток при этом снижался на 43,7%. Артериальное давление в общей сонной артерии составило 90-100 мм рт.ст. При токсическом гепатите частота сокращений в брыжеечных узлах равнялась  $1,3 \pm 0,2$  сокр./мин и амплитуда— $1,2 \pm 0,3$  мг. У интактных крыс при действии адреналина в дозах ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$ М) на лимфатические узлы вызывал ответные сократительные реакции в виде сокращений с увеличением частоты на 47% и амплитуды на 29%. При действии гистамина отмечено увеличение частоты сокращений на 32% и амплитуды на 27%. При токсическом гепатите, как видно из наших данных, резко угнетается моторная функция лимфатических узлов и снижается их чувствительность к действию вазоактивных веществ и отмечены более низкие сократительные реакции на фоне медленных тонических волн и большинстве опытов не содержали ритмических сокращений. Иногда, сократительные

реакции сопровождались появлением небольших ритмических колебаний. При действии адреналина и гистамина ( $10^{-9}$ - $10^{-3}$ М) ответные сократительные реакции наблюдались в 33 % и в 30 % опытов соответственно.

Токсическом гепатите нарушается синтез белка в печени, так как  $CCl_4$  поражает функцию и структуру гепатоцитов. Снижение содержания общего белка в крови и лимфе у крыс связано со снижением синтеза белка в печени. Мембранотоксическое действие  $CCl_4$  приводит к изменению электролитного баланса биологических жидкостей в организме и к уменьшению лимфотока и изменению динамики лимфатических узлов. При токсическом гепатите угнетается адренергическая и холинергическая иннервация всех сосудов брюшной полости, включая лимфатическую снижает параметры лимфодинамики. Таким образом, лимфатическая система задействована в патологическом процессе при токсическом гепатите, степень этих нарушений прямо пропорциональна тяжести процесса.

### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Айрапетов М. И.<sup>1,2\*</sup>, Ереско С. О.<sup>1</sup>, Бычков Е. Р.<sup>1</sup>, Лебедев А. А.<sup>1</sup>, Шабанов П. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: interleukin1b@gmail.com

Под нейровоспалением нейроиммунологи понимают процесс активации нейроглиальных взаимодействий в ответ на длительное воздействие факторами различной природы, ведущее к изменению состояния гомеостаза в нервной ткани. В результате активации нейроглиальных клеток происходит высвобождение в экстраклеточное пространство ряда провоспалительных медиаторов, в задачи которых входит защита нервной ткани от воздействия неблагоприятных факторов, возвращая к состоянию гомеостаза. Существует гипотеза о том, что система toll-подобных рецепторов может представлять собой одно из таких звеньев в патогенезе алкогольного нейровоспаления. В связи с этим существует интерес в изучении данной системы на различных моделях длительной алкоголизации в различных отделах головного мозга. Кроме того, существует необходимость в фармакологической коррекции наблюдаемых изменений в данной системе потенциальными фармакологическими агентами.

Цель работы заключалась в исследовании состояния системы toll-подобных рецепторов (TLR) в различных структурах головного мозга при моделировании длительной алкоголизации *in vivo* у крыс и *in vitro* на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, а также выполнить фармакологическую коррекцию молекулярных механизмов системы TLR потенциальными фармакологическими агентами, такими как налоксон (NA), рифампицин (RIF), азитромицин (AZM), гинзенозиды (GINZ).

По результатам исследований на различных моделях длительной алкоголизации нами были получены сведения о состоянии экспрессии генов системы TLR в таких структурах головного мозга как медиальная префронтальная кора, энторинальная кора, гиппокамп, миндалина, стриатум, прилежащее ядро и гипоталамус. Получены сведения о состоянии данной системы у потомства с пренатальным воздействием алкоголя (ПВА) в лобных и височных отделах переднего мозга на ранних сроках постнатального развития. Были получены данные о том, что экспрессия генов системы TLR (*Tlr3*, *Tlr4*, *Tlr7*, *Hmgb1*, *Myd88*, *Ticam*, *Md2*, *Nfkb1*, *Irf3*, *Il1β*, *Ccl2*, *Il4*, *Il6*, *Tnfa*, *Ifnγ*, *Il10*, *Il11*, *Il13*) изменяется среди исследованных нами структур головного мозга при разных моделях длительной алкоголизации и при ПВА, хотя и разнонаправленно среди разных структур головного мозга. Данные, полученные на культуре клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, также показали наличие изменений в экспрессии генов системы TLR.

Исследования на возможность фармакологическую коррекцию молекулярных механизмов системы TLR такими соединениями как NA, RIF, AZM и GINZ показали, что они обладают возможностью вносить изменения в патогенетические механизмы, наблюдаемые в системе TLR на уровне мРНК, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данных соединений с целью коррекции ими нейровоспалительного процесса, наблюдаемого в тканях ЦНС, при длительном поступлении алкоголя в организм.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (2022-2025 гг.) «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС», шифр FGWG-2022-0004.*

### КВАДРИПОЛЯРНАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДИКИ ПРИ ОЦЕНКЕ СЕГМЕНТАРНОГО АППАРАТА РЕГУЛЯЦИИ ТАЗОВЫХ ФУНКЦИЙ

Александров М. В.<sup>1,2\*</sup>, Малышок Д. Э.<sup>1</sup>, Топоркова О. А.<sup>1</sup>, Орлов А. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: mdoktor@yandex.ru

В интраоперационной нейрофизиологии в последние годы предложена методика квадрупольной транскраниальной электростимуляции (квадроТЭС). В отличие от биполярной транскраниальной электростимуляции (ТЭС),

при quadroТЭС используются монтажи из двух пар электродов, расположенных над проекциями моторной коры, что обеспечивает большую эффективность при оценке пирамидной системы.

Целью исследования стало обоснование использования методики quadroТЭС для интраоперационного мониторинга тазовых функций.

Основу работы составил анализ результатов клинико-инструментальных исследований 30 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу опухолей каудальных отделов спинного мозга в НМИЦ им. В. А. Алмазова. При выполнении quadroТЭС стимулирующие спиралевидные электроды размещали в точках С1, С2, С3, С4 и в точка М1, М2, М3, М4 на 1 см вперед от электродов «С». Стимуляция проводилась пачкой из пяти импульсов длительностью 0,2 мс, каждый с межимпульсным интервалом 4 мс. Регистрацию моторных вызванных потенциалов осуществляли с *m. sphincter ani externum*. Оценивались нарушения тазовых функций через 10-14 суток после операции. При оценке диагностической эффективности quadroТЭС истинно положительным результатом являлись наблюдения, при которых параметры quadroТЭС оставались стабильными, а дисфункция тазовых органов в послеоперационном периоде не развивалась. За истинно отрицательный результат принимали наблюдения, при которых регистрировались стойкие изменения quadroТЭС, сочетающиеся с дисфункцией тазовых органов в послеоперационном периоде.

Исследование показало, что для оценки тазовых функций наиболее эффективным является диагональный монтаж для quadroТЭС. Несомненным преимуществом quadroТЭС является регистрация вызванных моторных ответов в 100 % наблюдений. При биполярной ТЭС частота регистрации ответов зависела от глубины общей анестезии. Ретроспективный анализ исходов хирургического лечения и параметров quadroТЭС показал, что критерием риска послеоперационных тазовых дисфункций является увеличение интенсивности стимуляции более, чем на 50 %. Чувствительность методики составила 94 %, специфичность – 100 %.

Таким образом, quadroТЭС является надежной и эффективной методикой интраоперационной оценки состояния кортикоспинального тракта и контроля функций тазовых органов и превосходит по своим возможностям стандартную биполярную электростимуляцию.

*Финансовая поддержка: тема государственного задания № АААА-А19-119070490030-6.*

## ГАМК И БЕЛОК КЛОТО В РЕГУЛЯЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Бакулин Д. А. \*, Тюренков И. Н.

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград*

\*e-mail: mbfdoc@gmail.com

**Введение.** Накапливаются данные о важной роли ГАМК в регуляции углеводного обмена. ГАМК регулирует секрецию инсулина бета-клетками и влияет на поглощение глюкозы в периферических тканях. Модуляция передачи сигналов ГАМК рассматривается в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения диабета (Rezazadeh et al., 2021). Белок Клото, в первую очередь известный своим омолаживающим действием, также участвует в гомеостазе глюкозы и передаче сигналов инсулина. Белок Клото экспрессируется в нескольких тканях, включая поджелудочную железу (ПЖ), печень и жировую ткань. Установлено, что ГАМК повышает уровень циркулирующего Клото в крови, а также его экспрессию в ПЖ. ГАМК и белок Клото однонаправленно подавляют провоспалительные эффекты иммунных клеток у животных с сахарным диабетом (СД) 1 типа, а также угнетают активность транскрипционного ядерного фактора Nf-kB, что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF) и снижению активности iNOS. ГАМК и белок Клото активируют другой транскрипционный фактор Nrf2, контролирующий окислительный стресс и воспаление. У животных с нокаутом по белку Клото все перечисленные эффекты ГАМК уменьшаются или отсутствуют, что является свидетельством посреднической роли белка Клото в панкреопротективных эффектах ГАМК (Prud'homme et al., 2017).

**Методы исследования.** Исследование проведено на крысах Wistar со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД, которые в течение 4 недель получали ГАМК и ее производное. Далее оценивали функциональное состояние инсулярного аппарата ПЖ и методом ИФА измеряли уровень провоспалительных цитокинов и белка Клото в плазме крови и гомогенатах ткани ПЖ.

**Результаты.** Курсовое введение ГАМК-ергических средств животным с СД способствовало улучшению функционального состояния ПЖ повышению экспрессии белка Клото. Отмеченный эффект также сопровождался снижением экспрессии провоспалительных цитокинов в тканях ПЖ.

**Заключение.** ГАМК-ергическая система и белок Клото являются перспективными мишенями для лечения и профилактики СД и его осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения точных механизмов, лежащих в основе взаимодействия ГАМК-Клото, а также изучение его терапевтического потенциала в лечении СД.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-15-00192.*

**ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ БЕЛКОВ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ В СЕГМЕНТАХ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ**

Бекусова В. В.\*

*Санкт-Петербургский Государственный Университет, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: v.bekusovav@spbu.ru

Барьерная функция толстой кишки (ТК) хорошо выражена за счет селективной проницаемости мембран колоноцитов и плотных контактов между соседними эпителиальными клетками. Рак толстой кишки (РТК) сопровождается нарушением ее барьерных свойств, критерием которого на молекулярном уровне является изменение уровня белков плотных контактов, повышающих или понижающих проницаемость кишечного эпителия. ТК характеризуется гетерогенностью морфологических и функциональных свойств, а РТК – различным генезом, частотой возникновения и выживаемостью пациентов в зависимости от локализации опухолей – в проксимальном или дистальном отделе ТК. Модель ДМГ-индуцированного канцерогенеза является наиболее адекватной моделью РТК у человека, а на основании нашего предыдущего исследования (Bekusova et al. 2018) может также служить моделью нарушения барьерной функции ТК. Методом Вестерн-блот на модели ДМГ-индуцированного канцерогенеза у крыс Вистар был исследован уровень белков плотных контактов: клаудина-1, -2, -3, -4, окклюдина и трицеллюлина, в опухолевых и неопухолевых сегментах проксимального и дистального отделов ТК. Показано, что в опухолях дистального отдела ТК уровень клаудина-3 и -4 был выше, чем в опухолях ее проксимального отдела. Уровень клаудина-3 был также выше в прилежащих к опухолям участках дистального отдела ТК по сравнению с аналогичными участками ее проксимального отдела. Эти результаты согласуются с результатами предыдущего исследования, в котором было показано, что у ДМГ-крыс в опухолях дистального отдела повышен уровень клаудина-3 и -4, а в нетрансформированных клетках кишечного эпителия IPES-J2 после их инкубации с ДМГ увеличивался уровень клаудина-4 (Bekusova et al., 2021). Результаты работы свидетельствуют о том, что клаудин-3 и -4 играют важную роль в ДМГ индуцированном канцерогенезе, а различия в их содержании в сегментах проксимального и дистального отделов ТК у ДМГ-крыс могут обуславливать гетерогенность развития опухолей при РТК различной локализации.

*Финансовая поддержка: грант Российского фонда фундаментальных исследований № 20-04-01050.*

**СИНХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ АВТОНОМНОГО КОНТРОЛЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ЛЮДЕЙ ОТЛИЧАЕТСЯ В СОСТОЯНИИ БОДРСТВОВАНИЯ И В РАЗНЫХ СТАДИЯХ СНА**

Боровкова Е. И.<sup>1,2\*</sup>, Храмов А. Н.<sup>1</sup>, Караваев А. С.<sup>1,2,3</sup>, Пономаренко В. И.<sup>1,3</sup>, Прохоров М. Д.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского», г. Саратов

<sup>3</sup>ФГБУН Саратовский филиал Института радиотехники и электроники имени В. А. Котельникова РАН, г. Саратов

\*e-mail: rubanei@mail.ru

Влияние высшей нервной деятельности на процессы барорефлекторной регуляции и автономного контроля сердечно-сосудистой системы представляет значительный интерес, как для понимания фундаментальных закономерностей функционирования организма человека, так и при разработке методов диагностики и терапии различных патологий. Однако сложность анализируемых систем ограничивает возможности исследований в данной области, требуя разработки новых исследовательских инструментов. В данной работе предлагается методика исследования коллективной динамики контуров автономного контроля кровообращения в процессе засыпания. Методика основана на расчете индекса суммарного процента фазовой синхронизации составляющих последовательности RR-интервалов и артериального давления в низкочастотном диапазоне. Анализ сигналов пациентов в состоянии бодрствования и в различных стадиях сна показал высокую чувствительность предложенного индекса. Показано, что наибольшая степень синхронизации исследуемых сигналов наблюдается во сне с быстрым движением глаз, а при переходе в стадии глубокого сна синхронизация снижается относительно состояния бодрствования. Полученные результаты отражают модуляцию контуров автономного контроля кровообращения со стороны процессов высшей нервной деятельности и дают инструмент для количественного анализа таких процессов.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 23-12-00241.*

## ИЗУЧЕНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИНОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА КЛЕТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Валиуллин Л. Р.<sup>1\*</sup>, Мухаммадиев Риш С.<sup>1</sup>, Касанова Н. Р.<sup>1</sup>, Самсонов А. И.<sup>1</sup>, Голохваст К. С.<sup>2</sup>, Глинушкин А. П.<sup>3</sup>, Рагинов И. С.<sup>4</sup>, Мухамедьяров М. А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, г. Казань

<sup>2</sup>Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, г. Новосибирск

<sup>3</sup>Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, пгт. Большие Вяземы

<sup>4</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

\*e-mail: LRvaliullin@yandex.ru

**Введение.** Вторичные метаболиты микроскопических грибов представляют большую опасность для животных и человека в связи с высокой иммунотоксичностью, тератогенностью и канцерогенностью. Т-2 токсин часто встречающийся микотоксин в продовольственном сырье (Назыпов, Титов, 1975; Иванов и соавт., 2009). Воздействие Т-2 токсина вызывает апоптоз, который часто инициируется реакциями на окислительный стресс (Тремасов и соавт., 2000; Семенов и соавт., 2012). Окислительный стресс характеризуется снижением активности ферментов, включая активность каталазы и др. которые являются частью метаболических резервов клетки. Снижение ферментативной способности вызывает перепроизводство активных форм кислорода, что приводит к повреждению клеточных компонентов и к гибели клеток.

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение влияния комплексного препарата КМБИ-3 для снижения токсического воздействия Т-2 токсина на клетки печени.

**Методы исследований.** Для изучения биологических свойств Т-2 токсина использовали первичную культуру печени. В опыте участвовало 13 групп: первая группа служила контролем; вторая группа получала  $1,07 \cdot 10^{-9}$  Т-2 токсина; третья, четвертая, пятая, шестая, седьмая, восьмая, девятая, десятая, одиннадцатая, двенадцатая и тринадцатая группы получали дополнительно к клеткам по  $10,7 \cdot 10^{-9}$ ,  $21,5 \cdot 10^{-9}$ ,  $42,9 \cdot 10^{-9}$ ,  $6,4 \cdot 10^{-8}$ ,  $8,6 \cdot 10^{-8}$ ,  $10,7 \cdot 10^{-8}$ ,  $12,9 \cdot 10^{-8}$ ,  $1,5 \cdot 10^{-7}$ ,  $1,7 \cdot 10^{-7}$ ,  $1,9 \cdot 10^{-7}$ ,  $2,14 \cdot 10^{-7}$  М Т-2 токсина соответственно. Композицию на бактериальной основе КМБИ-3 использовали в концентрациях 0,4, 2 и 4 мг/мл.

**Результаты исследований.** Из полученных результатов исследований видно, что при воздействии микотоксина Т-2 на клеточную культуру пролиферативная активность во второй, третьей, четвертой, пятой и шестой группах снизилась незначительно. В седьмой, восьмой, девятой десятой, одиннадцатой, двенадцатой и тринадцатой группах пролиферативная активность клеток уменьшилась соответственно на 14,0; 19,1; 15,2; 32,0; 43,2; 54,2 и 62,1 % в сравнении с контролем. При концентрации Т-2 токсина  $2,14 \cdot 10^{-7}$  активность молочной кислоты было ниже на 34,5 % относительно контроля. При воздействии защитной композиции КМБИ-3 значительный положительный результат наблюдался при дозе препарата 4 мг/мл.

**Заключение.** В результате проведенной работы было установлено, что при совместном использовании Т-2 токсина и защитной композиции КМБИ-3 наблюдалось нормализации пролиферативной активности клеточной культуры, а также повышения активности молочной кислоты в культуральной жидкости, что указывает на повышение метаболизма глюкозы в клеточной культуре.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда № 23-26-00161.*

## НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ИЗМЕНЕНИЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ

Гаврилова С. А.\*, Ахметшина М. Р., Иванов Е. В., Кошелев В. Б.

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

\*e-mail: sgavrilova@mail.ru

Ранее нами показано, что здоровые крысы различаются по уровню вариабельности сердечного ритма (ВРС). От исходного уровня ВРС зависели тяжесть диабетических осложнений и тяжесть развития инфаркта миокарда. В этом исследовании мы оценивали стабильность параметров ВРС в течение 4-х месяцев у здоровых белых беспородных крыс начальным весом 300-350 г. После моделирования инфаркта миокарда 2.5 часовой ишемией с последующей реперфузией (ИР), изучали изменение ВРС, работоспособность сердца (эхо-кардиограмма, Mindray M5 New, линейный датчик 14 МГц), и смертность. Метаболический синдром моделировали у крыс популяции Wistar диетой: 1) высокоуглеводная: стандартный корм + фруктоза (20 %) и 2) высоколипидная – модифицированный корм (58,7 % жиров, 25 % белков и 16,3 % углеводов) + вода. Группе с высоким содержанием липидов в корме через две недели от начала диеты однократно инъектировали стрептозотоцин (25 мг/кг). В течение 5 месяцев оценивали динамику массы, концентрацию в крови глюкозы и кетоновых тел. Влияние вегетативной нервной системы (ВНС) на ритм сердца изучали по 5-мин. фрагментам ЭКГ крыс в покое и после высаживания на снег на 3 минуты (ХВ). У здоровых крыс через четыре месяца от начала эксперимента увеличилась ЧСС на 14 %, общая ВРС на 23 % за счет снижения вклада симпатического отдела на 21 %. Смертность после ИР составила 58 %. В ответ на ХВ наблюдали инверсию ответа общей ВРС на холод – в начале опыта увеличение в 1,5 раза, а через 4 месяца – снижение. Амплитуда ответа параме-

тров ВРС у погибших от ИР крыс была по модулю выше, чем у выживших. В итоге, изменение ВРС коррелировало со смертностью и снижением работоспособности сердца после ИР. Через 5 месяцев у контрольных крыс наблюдали снижение ЧСС (с 395 уд/мин до 359 уд/мин). Реакция на холодовую пробу была изменена: выявлена инверсия ответа общей ВРС – рост в начале исследования и снижение через 5 месяцев; снизилась амплитуда ответа симпатического отдела нервной системы. У крыс с высоколипидной диетой снизилась ЧСС (с 416 уд/мин до 348 уд/мин), после ХВ увеличилась амплитуда изменений параметров ВРС, отражающих общую ВРС, вклад симпатического и парасимпатического отделов ВНС сравнимо с умершими крысами в эксперименте с ишемией-реперфузией. У крыс с высокоуглеводной диетой снизилась ЧСС (с 426 уд/мин до 381 уд/мин), а в ответ на холод реакция показателей ВРС была сравнима с контрольной группой животных. На фоне метаболического синдрома структура ВРС меняется в покое и на фоне ХВ, на фоне потребления жиров эти изменения выражены ярче.

*Исследование выполнено частично за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00344.*

### **ЛИПИДНОЕ ОКРУЖЕНИЕ КАК ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ МОБИЛИЗАЦИИ СИНАПТИЧЕСКИХ ВЕЗИКУЛ В АКСОНЕ МОТОНЕЙРОНОВ**

Гафурова Ч. Р.<sup>1,2\*</sup>, Ценцевский А. Н.<sup>2</sup>, Петров А. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, г. Казань

\*e-mail: gafurova7090@gmail.com

Адренергическая система играет важную роль в регуляции нервно-мышечной передачи. Известно, что активация β2-адренорецепторов улучшает нервно-мышечную передачу через постсинаптический механизм, вызывая кластеризацию ацетилхолиновых рецепторов. Однако остается неизученной роль β2-адренорецепторов в регуляции пресинаптических процессов таких, как мобилизация везикул и высвобождение нейромедиатора в синаптическую щель. К тому же, β2-адренорецепторы являются резидентами липидных рафтов, обогащенных сфингомиелином и холестерином. Такая локализация предполагает возможность изменения эффектов активации β2-адренорецепторов при гидролизе компонентов липидных рафтов.

С использованием флуоресцентных FM-красителей и электрофизиологических методов мы исследовали роль β2-адренорецепторов в регуляции эффективности синаптической передачи, а также модуляцию функционирования β2-адренорецепторов липидным окружением.

Активация β2-адренорецепторов фенотеролом (1-10 мкМ) при высокочастотной стимуляции (20 Гц) усиливала экзоцитоз синаптических везикул, в то же время замедлялось развитие депрессии секреции нейромедиатора, что свидетельствует об усилении мобилизации везикул.

Разрушение мембранного сфингомиелина под влиянием сфингомиелиназы происходит при мышечных дисфункциях. Применение экзогенной сфингомиелиназы приводило к инверсии эффекта активации β2-адренорецепторов: наблюдалось уменьшение экзоцитоза везикул и усиление депрессии секреции нейромедиатора. Следовательно, β2-адренорецепторы подавляют нейропередачу после гидролиза сфингомиелина плазматических мембран.

Эффекты β2-адренорецепторов могут быть опосредованы как через Gs-, так и Gi-белки, обладающих стимулирующим и ингибирующим действием соответственно. С использованием коклюшного токсина, блокирующего Gi-белок мы показали, что инверсия эффекта фенотерола после гидролиза сфингомиелина связана с переключением работы β2-адренорецептора с Gs на Gi-белок.

Стадины, применяемые при сердечно-сосудистых заболеваниях, ингибируют синтез холестерина. Хроническое введение статинов мышам также приводило к ослаблению стимулирующего эффекта активации β2-адренорецепторов.

Сфингомиелин и холестерин, образующие липидные рафты, являются важными модуляторами β2-адренергической регуляции нервно-мышечной передачи. Дестабилизация липидного окружения приводит к альтерациям во внутриклеточном сигналинге, опосредуемом β2-адренорецепторами, что выражается угнетением нервно-мышечной передачи.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-14-00044.*

### **ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИЙ И ЭКСТРАКТА БЕЛКА *NAFNIA ALVEI* НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЕ ФЕРМЕНТЫ КИШЕЧНИКА У МЫШЕЙ *ИНБРЕДНЫХ ЛИНИЙ КК.CG-A/A И КК.CG-AU/A***

Громова Л. В.<sup>1\*</sup>, Сепп А. Л.<sup>1</sup>, Алексеева А. С.<sup>1</sup>, Дмитриева Ю. В.<sup>1</sup>, Полозов А. С.<sup>1</sup>,

Муровец В. О.<sup>1</sup>, Пестерева Н. С.<sup>2</sup>, Фетисов С. О.<sup>3</sup>, Золотарёв В. А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>Лаборатория нейроэндокринологии Инсерм 1239, Руанский университет Нормандии, Франция

\*e-mail: gromovalv@infran.ru

Бактерии *Hafnia alvei* могут снижать аппетит и массу тела у грызунов и людей благодаря выработке бактериального белка ClpВ – миметика анорексигенного гормона меланотропина. Нами исследовалось влияние длительного

введения экстракта белков, выделенных из *Hafnia alvei* и содержащих ClpB, а также суспензии бактерий *Hafnia alvei* на пищеварительные ферменты кишечника мышей *инбредных линий* КК.Сg-a/a и КК.Сg-Ау/a. Они различаются по базальному уровню глюкозы в крови, гиперфагии, выраженности ожирения и диабета 2-го типа, которые в большей степени проявляются у мышей линии КК.Сg-Ау/a.

Мышам (*линии* КК.Сg-a/a и КК.Сg-Ау/a, возраст 6 мес) четырёх групп ежедневно в течение 16 дней с помощью зонда вводили белок, выделенный из *Hafnia alvei*, (5 мкг/животное) (группа ClpB), суспензию *Hafnia alvei* ( $4 \cdot 10^6$  КОЕ/животное) (группа *H. alvei*) или физиологический раствор (группа контроль). Активность кишечных пищеварительных ферментов в слизистой оболочке и химусе кишечника определяли биохимическими методами.

У мышей *линий* КК.Сg-a/a и КК.Сg-Ау/a в группах ClpB и *H. alvei* обнаружено снижение по сравнению с контролем активности глюкоамилазы и мальтазы в слизистой оболочке тощей кишки, что может лимитировать всасывание глюкозы в тонкой кишке. Наблюдалось повышение по сравнению с контролем активности аминопептидазы N в двенадцатиперстной и толстой кишке в группе ClpB у мышей *линии* КК.Сg-a/a и в тощей кишке в группе *H. alvei* – *линии* КК.Сg-Ау/a, что может свидетельствовать о повышенной чувствительности кишечника к воспалению. В группе ClpB повышалась активность щелочной фосфатазы в слизистой оболочке тощей кишки у мышей *линии* КК.Сg-a/a и в двенадцатиперстной кишке – *линии* КК.Сg-Ау/a, что указывает на снижение всасывания жиров в кишечнике и активацию его защитной функции. В то же время, у *линии* КК.Сg-a/a в гр. ClpB в химусе толстой кишки была снижена активность щелочной фосфатазы, а у *линии* КК.Сg-Ау/a в этой же группе активность данного фермента была, напротив, повышена по сравнению с контролем.

**Заключение.** Оба препарата (ClpB и *H. alvei*) влияют на ферментативную активность в кишечнике мышей *линий* КК.Сg-a/a и КК.Сg-Ау/a, снижая всасывание глюкозы и жиров и активируя его защитную функцию, повышая при этом чувствительность кишечника к воспалению.

*Финансовая поддержка: Программа НЦМУ Павловского центра при поддержке Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022).*

## ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ У КРОЛИКОВ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ T- И L-ТИПА

Евлахов В. И.<sup>1,2\*</sup>, Березина Т. П.<sup>1</sup>, Пасатецкая Н. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: viespbu@mail.ru

**Введение** Применение существующих в настоящее время антагонистов кальция в условиях тромбоэмболии легочной артерии практически ограничено вследствие отсутствия их специфичности в отношении сосудов легких. Целью работы явилось изучение изменений легочной микрогемодинамики в условиях перфузии изолированных легких при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии у кроликов на фоне применения этосуксимида, хлорохина, мибефрадила и нифедипина.

**Методы исследования** Капиллярное гидростатическое давление и коэффициент капиллярной фильтрации определяли с помощью методики волюмометрии экстракорпорально циркулирующей крови. Эмболизацию легочной артерии осуществляли путем введения в нее 10-15 аутологических эмболов цилиндрической формы диаметром 0.8 мм и длиной 1-1.5 мм.

**Результаты** В ответ на применение блокаторов Ca<sup>2+</sup> каналов T-типа этосуксимида и мибефрадила, давление в легочной артерии, прекапиллярное и легочное сосудистое сопротивления уменьшались в равной степени, посткапиллярное сопротивление не изменялось. В условиях применения хлорохина давление в легочной артерии, прекапиллярное и легочное сосудистое сопротивления снижались больше, чем при применении этосуксимида и мибефрадила и антагониста Ca<sup>2+</sup> каналов L-типа нифедипина; посткапиллярное сопротивление уменьшалось. В случае применения хлорохина на фоне инфузии блокатора K<sub>АТР</sub> каналов глибенкламида большинство показателей легочной микроциркуляции снижалось в такой же степени, как и в ответ на применение мибефрадила; посткапиллярное сопротивление не изменялось. На фоне действия хлорохина в условиях эмболизации легочной артерии, сопротивление сосудов легких, пре- и посткапиллярное сопротивления возрастали менее выражено, чем при тромбоэмболии в условиях применения этосуксимида, мибефрадила и нифедипина. При легочной тромбоэмболии на фоне применения хлорохина в условиях блокады K<sub>АТР</sub>-каналов глибенкламидом исследуемые гемодинамические показатели увеличивались в такой же степени, как и на фоне действия нифедипина.

**Заключение** Хлорохин проявляет свойства блокатора Ca<sup>2+</sup>-каналов L- и T-типа, а также активатора K<sub>АТР</sub> каналов. Этосуксимид оказывает блокирующее влияние преимущественно на Ca<sup>2+</sup> каналы T-типа гладкомышечных клеток легочных артериальных сосудов. Сдвиги коэффициента капиллярной фильтрации в указанных условиях в большей степени зависят от изменений прекапиллярного сопротивления, чем проницаемости эндотелия сосудов легких.

*Финансовая поддержка: государственное задание № FGWG-2022-0006 Минобрнауки Российской Федерации.*

**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО КУРСА ХОЛОДОВЫХ ЭКСПОЗИЦИЙ НА ПРОТЕОМ ПАХОВОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ ICR**

Елсукова Е. И.<sup>1\*</sup>, Замай Т. Н.<sup>2,3</sup>, Кичкайло А. С.<sup>2,3</sup>, Глазырин Ю. Е.<sup>2,3</sup>, Березовский М. В.<sup>4</sup>, Якуненков А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный педагогический университет им. В. П. Астафьева, г. Красноярск

<sup>2</sup>Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск

<sup>3</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

<sup>4</sup>Университет Оттавы, г. Оттава, Канада

\*e-mail: eielsukova@yandex.ru

Развитие возрастной дисфункции жировых тканей (ЖТ) может сдерживаться при адаптации к регулярным холодовым экспозициям (Wang et al, 2014). Для понимания механизмов этого сдерживающего эффекта представляет интерес масштабный скрининг биохимических процессов в ЖТ. Целью исследования был анализ изменений протеома подкожной паховой ЖТ (ПЖТ) самцов мышей ICR под влиянием 4-мес курса холодовых экспозиций.

Контрольная группа мышей содержалась при 23°C и свободном доступе к корму. Опытная группа с 2-мес возраста по 5 дней в нед высаживалась на 6 ч в камеру с 6°C и получала корм на уровне потребления контрольных мышей. Масс-спектрометрический анализ ПЖТ выполнен в университете Оттавы. Уровни экспрессии 137 белков различались в контрольных и опытных пробах. В системе PANTHER дифференциально экспрессированные белки классифицировали по генным онтологиям «клеточные компоненты» и «биологические процессы».

Белки с увеличенной экспрессией в основном были представлены в категориях – клеточное дыхание, липидный и углеводный обмены. Более 80 % составляли митохондриальные субъединицы дыхательных комплексов, транспортные белки, ферменты β-окисления жирных кислот (ЖК), цикла Кребса, шапероны. Немитохондриальные белки включали ферменты липолиза, гликолиза, гликогенеза и синтеза жирных кислот. Белки со сниженной экспрессией были представлены в категориях межклеточный матрикс, поверхность клетки, цитоскелет, эндоплазматическая сеть, среди них присутствуют белки, участвующие в развитии инсулинорезистентности. По результатам протеомного анализа предложена модель метаболического и структурного ремоделирования ПЖТ при регулярных холодовых воздействиях без пищевой компенсации энергозатрат на терморегуляцию. В этих условиях стратегия адипоцита ПЖТ направлена не на рост, а на поддержание липидного депо путем синтеза ЖК из углеводов. Усиливается гликогенез, образование митохондрий, с которыми связан ряд стадий липогенеза и энергообеспечение за счет β-окисления ЖК. Увеличивается участие в β-окислении среднецепочечных ЖК. Предполагается, что их карнитин-независимый транспорт обладает разобщающим эффектом и стимулируется выходом из митохондрии длинноцепочечных ЖК, освобождающихся в реакции ацилКоА-тиоэстеразы. Таким образом, нескольких футильных циклов рассеивают энергию, сдерживая угнетение энергообмена, липидную экспансию и гипертрофию адипоцита. Повышенная экспрессия фактора THRSP указывает на ключевую роль в этих процессах тиреоидных гормонов.

**МНОГОКАНАЛЬНЫЙ МЫШЕЧНЫЙ НЕЙРОМИОСТИМУЛЯТОР**

Килимник В. А.\*

Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: kil-aanet@ya.ru

Нейромышечная электрическая стимуляция активирует сокращение мышц в зоне воздействия с помощью передачи электрических стимулов, от электродов через нервы к мышце.

Целью данной работы является разработка технического устройства, позволяющего осуществлять многоканальную мышечную стимуляцию (не менее четырех каналов), с формой стимулирующих сигналов, соответствующих физиологической природе и не вызывающих болезненные ощущения у пациентов.

Многоканальный мышечный нейромиостимулятор представляет собой генератор импульсного тока для формирования последовательности электрических импульсов дозированной амплитуды с целью достижения стимулирующего, релаксирующего и противоболевого эффектов действия. Особенностью данного стимулятора является наличие установки величины тока стимула в канале плавно, от нулевого значения при включении стимулятора, до требуемой величины, определяемой пользователем по субъективным ощущениям. Автоматически поддерживается такая скорость возрастания тока стимула, которая гарантирует отсутствие скачкообразного увеличения тока, что позволяет избежать ощущения электроудара под электродами.

Токи, проходящие через электроды, имеют биполярную форму импульсов, что препятствует возникновению поляризационных процессов под электродами. Микроконтроллер формирует стимулы в соответствии с циклограммой, обеспечивающей необходимую их последовательность. Требуемые параметры циклограммы хранятся в библиотеке программ и выбираются пользователем. Количество программ стимуляции в устройстве составляет 16.

Частота следования стимулов и амплитуда стимулирующего тока формируются микроконтроллером в зависимости от положения органов управления. В данном устройстве частота следования импульсов составляет от 80 до 100 Гц, с формой импульсов – биполярная симметричная.

Источник питания многоканального мышечного нейромиостимулятора автономный, зарядка аккумулятора ко-



того происходит от сетевого адаптера с выходным напряжением 9В, 1.5А.

Электропроводящие электроды изготовлены из токопроводящей резины и имеют отверстия для подключения к проводам-электродам. Сопротивление токопроводящих электродов от 40 до 70 Ом.

Таким образом, многоканальный мышечный нейромистимулятор, предназначенный для тренировки, укрепления, поднятия тонуса мышц тела и подавления болевых синдромов неврологического и посттравматического происхождения путем чрескожной электрической стимуляции.

### **ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА СОКРАЩЕНИЯ МЫШЦЫ ТРАХЕИ КРЫСЫ**

Кирилина В. М.\* , Смирнова О. Е., Блажевич Л. Е.

*Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск*

\*e-mail: lyu15041988@yandex.ru

Цитокины тучных клеток способны оказывать констрикторное и воспалительное действие на гладкую мышцу (Brightling, 2015; Chang, 2015; Ahmadi, 2018). Однако сведений по влиянию цитокинов на мышцу трахеи крысы с учетом наличия интрамурального ганглия не встречается. Целью исследования было выявление роли цитокинов тучных клеток в сокращении мышцы трахеи крысы с учетом влияния ганглиев.

Всего было исследовано 45 крыс массой тела 200-270 г. Все эксперименты проведены в соответствии с правилами проведения лабораторных исследований (Close, 1997). Для получения образцов трахей использовалась методика декапитации с предварительной анестезией зоветилом (Virbac S. A., Франция). Препараты трахей помещались в камеры физиологической установки. В опытах применялась электрическая стимуляция постганглионарных нервных волокон (частота 30 стим/с, длительность – 0,5 мсек, амплитуда 20 В, продолжительность стимуляции 10 с). Сокращения мышцы на фоне физиологического раствора принимались за 100 %. Использовались препараты цитокинов (Sigma-Aldrich, США): интерлейкин-1 $\beta$  (150 нг/мл), интерлейкин-4 (150 нг/мл), интерлейкин-13 (100 нг/мл), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (50 мг/мл), интерлейкин-2 (30 нг/мл). Все цитокины поступали в камеры при помощи перфузии в течение 120 мин, после чего производилась регистрация сокращений.

Интерлейкин-1 $\beta$  снижал сократительные ответы мышцы трахеи с ганглиями на фоне физиологического раствора до 84,1 $\pm$ 2,2 %, трахеи без ганглиев – до 78,1 $\pm$ 1,9 %. Интерлейкин-2, напротив, увеличивал сократительные ответы мышцы трахеи с ганглиями на фоне физиологического раствора до 117,7 $\pm$ 2,5 %, трахеи без ганглиев – до 107,3 $\pm$ 2,3 %. Интерлейкин-4 увеличивал сократительные ответы мышцы трахеи с ганглиями до 160,3 $\pm$ 3,3 %, трахеи без ганглиев – до 150,1 $\pm$ 3,6 %. Аналогичная ситуация наблюдалась в действии интерлейкина-13. Ответы трахеи с ганглиями составляли 165,8 $\pm$ 3,7 %, трахеи без ганглиев равнялись 150,4 $\pm$ 3,5 %. Самый сильный констрикторный эффект связан с цитокином TNF- $\alpha$ . Ответы трахеи с ганглиями составляли 217,2 $\pm$ 3,6 %, трахеи без ганглиев были 202,2 $\pm$ 3,8 %.

Таким образом, среди эффектов тучноклеточных цитокинов релаксационным действием обладает только интерлейкин-1 $\beta$ . Все остальные цитокины оказывают констрикторный эффект, который более выражен в препаратах мышцы трахеи с ганглиями.

### **ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ВЫРАБОТАННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНОГО НАВЫКА В СТРУКТУРЕ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ПРОГРАММЫ ДЕЙСТВИЙ**

Маслюков А. П.\* , Умрюхин А. Е.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва*

\*e-mail: andrey220197@mail.ru

**Введение:** при многократном повторном выполнении двигательного навыка происходит оптимизация его структуры и контроля. Электрографическим корковым эквивалентом формирования и запуска двигательного компонента моторной программы служит двигательный потенциал готовности. Представляет интерес, изменяется ли корковый процессинг инициации волевого мышечного движения в структуре целенаправленной программы при различной степени выработанности мышечного движения.

Целью исследования было изучение коркового процессинга мышечного движения при различной степени выработанности двигательного навыка.

**Материалы и методы:** Здоровые волонтеры мужчины 19-23 лет выполняли тест на компьютере. Во время выполнения теста испытуемым предлагалась математическая задача, ответ на которую необходимо было дать нажатием одной из трёх кнопок на клавиатуре компьютера. Через 2 секунды необходимо было нажать на другую кнопку клавиатуры большим пальцем для перехода к следующему вопросу. При этом анализировали характеристики нажатий большим пальцем: с первого по пятнадцатое – начальные, а с 35 по 50 – конечные движения.

Во время тестирования у испытуемых регистрировали электромиограмму (ЭМГ) и электроэнцефалограмму (ЭЭГ). За начало мышечного движения принимали момент прироста амплитуды сигнала ЭМГ на 20 % от максимальной амплитуды ЭМГ во время соответствующего движения. Результаты записи ЭЭГ и ЭМГ были обработаны при помощи библиотеки MNE Python, а также программы «Brainstorm». Для анализа изменений моторной коры были взяты отведения С4, С3, Сз.

**Результаты** показали, что при многократном повторении нажатия кнопки большим пальцем происходило укорочение среднего времени прироста амплитуды ( $0.2 \pm 0,013$  с в начале против  $0,155 \pm 0,018$  с в конце). Так же изменилось среднее время между нажатиями, оно приблизилось к целевому времени 2 секунды ( $3,11 \pm 0,31$  с в начале против  $2,33 \pm 0,26$  с в конце).

При целенаправленных движениях, не нагруженных когнитивной задачей, в виде решения математического примера на ЭЭГ в моторной области, произошло увеличение амплитуд раннего и позднего компонентов потенциала готовности от (-700 мс до -300 мс). В то же время в задачах, сопровождаемых когнитивной нагрузкой (*при решении математической задачи*), не произошло значимых изменений в ДВП.

**Выводы:** при многократном повторении движения без когнитивной нагрузки наряду с оптимизацией его структуры, изменяется его корковый процессинг, что выражается в изменениях раннего и позднего компонентов потенциала готовности движения.

## РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

Медведев О. С.<sup>1,2\*</sup>, Иванова А. Ю.<sup>1,2</sup>, Широков И. В.<sup>1</sup>, Романихин Ф. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва

<sup>2</sup>Институт экспериментальной кардиологии, «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова», г. Москва

\*e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com

В последние годы повысился интерес к изучению физиологической роли микробиоты кишечника в регуляции многих органов и систем организма. Выявлены влияния микробиоты на функции мозга (Gut-Brain Axis), органов дыхания (Gut-Lung Axis), состояние кожи (Gut-Skin Axis), функции сердечно-сосудистой системы и метаболизм, и другие функции. (Gebrayel et al., 2022). Одним из механизмов влияния микробиоты на другие системы организма является образование таких биологически активных маркеров, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триметиламин (ТМА), водород ( $H_2$ ), метан ( $CH_4$ ), стимулирующих иммунитет, поддерживающих барьерную функцию кишечной стенки, изменяющих перистальтику кишечника и оказывающих системное антиоксидантное действие (Медведев, 2022).

**Целью** нашей работы было изучение влияния коэнзима Q10 (CoQ10), пищевых волокон (ПВ) разного состава (инулин, гуаровая камедь), являющихся основными субстратами для ферментативной активности микробиоты, на таксономический состав микробиоты, образование  $H_2$ , обладающего антиоксидантной активностью у крыс, различающихся по скорости образования метана.

**Методы исследования.** Опыты выполнены на бодрствующих крысах линии Вистар, полученных из питомника Института биоорганической химии РАН в Пущино (мало метаногенные) и крыс, полученных из питомника «Столбовая» (высоко метаногенные). Состав микробиоты определяли методом 16SrRNA секвенирования, скорость образование газовых биомаркеров ферментативной активности микробиоты ( $H_2$  и  $CH_4$ ) определяли в выдыхаемом воздухе методом газовой хроматографии, низкомолекулярные биомаркеры (КЦЖК и ТМА)–методом спектроскопии ЯМР.

**Результаты.** Впервые было показано увеличение образование  $H_2$  и снижение образования  $CH_4$  под влиянием CoQ10, что может отражать новый компонент в механизме его антиоксидантной активности (Ivanova et al., 2023). Эффекты ПВ зависели от уровня метаногенной активности микробиоты. У крыс с низкой метаногенной активностью (мало Архей в составе микробиоты) ПВ волокна дифференцированно увеличивали уровень образования  $H_2$ . У высоко-метаногенных крыс не наблюдается стимуляции образования  $H_2$ , в зависимости от бактериального состава микробиоты, что приводит к выводу о необходимости персонализированного подхода к выбору ПВ для увеличения антиоксидантной активности микробиоты.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИИ *HAFNIA ALVEI* ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В МОДЕЛЯХ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Муровец В. О.<sup>1\*</sup>, Хропычева Р. П.<sup>1</sup>, Созонтов Е. А.<sup>1</sup>, Фетисов С. О.<sup>2</sup>, Золотарев В. А.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>НИИ инноваций в биомедицине, Университет Руана, г. Руан, Франция

\*e-mail: murovetsvo@infran.ru

Все больше данных свидетельствует, что микрофлора ЖКТ в значительной степени контролирует питание и метаболизм. Предполагается, что белок ClpV (казеинолитическая протеаза V), продуцируемый бактериями семейства *Hafniaceae* и рядом других, в нормальных условиях опосредует передачу сигналов насыщения от кишечной микробиоты через сенсорные механизмы кишечника в ЦНС, действуя как антигенный конформационный миметик  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона (меланотропина), ключевого анорексигенного гормона млекопитающих. При этом наличие антител к ClpV кросс-реактивных к меланотропину ассоциировано с нарушениями питания, от булимии до анорексии (Fetisov et al., 2014, 2019, 2020).

Целью работы была оценка возможности коррекции пищевого поведения и метаболических нарушений в полигенных моделях ожирения и диабета 2-го типа (Д2Т) пробиотиками на основе суспензии бактерий *Hafnia alvei* и содержащим ClpV белковым экстрактом. Оценивалось влияние хронического введения (гаваж, 21 день) пробиотиков на питание, композицию тела, толерантность к глюкозе, а также с использованием установки Promethion Core (Sable Systems, Germany) методом непрямой калориметрии на интегральный энергетический обмен у мышей инбредных линий КК.Сg-a/J (КК) и КК.Сg-Ay/J (Ay), последняя несет доминантную аллель гена окраски Агути желтый, эктопическая экспрессия которого подавляет меланокортиновую сигнализацию и усиливает Д2Т.

Введение экстракта белка и суспензии бактерий у мышей линии КК вызывало снижение потребления пищи; экстракт белка также способствовал снижению относительной массы жирового депо. Белковый экстракт увеличивал коэффициент дыхательного обмена, т.е. вызывал смещение обменных процессов в сторону окисления углеводов; суспензия бактерий оказывала обратное действие. У Ay, отличающихся от КК повышенной базальной глюкозой, весом тела, печени и жира, экстракт белка снижал потребление пищи, стимулировал двигательную активность, повышал толерантность к глюкозе и снижал относительную массу жирового депо. Суспензия бактерий снижала массу печени, усиливала окисление липидов и снижала окисление углеводов.

Выявленные эффекты пробиотиков на основе суспензии и экстракта белка *H. alvei* позволяет предположить их особую эффективность при нарушениях меланокортиновой системы регуляции питания и обмена веществ.

*Финансовая поддержка: Программа НЦМУ Павловского центра при поддержке Министерства науки и высшего образования (соглашение № 075-15-2022-303 от 21.04.2022).*

### **БИЛАТЕРАЛЬНАЯ ДЕСИНХРОНИЗАЦИЯ АЛЬФА-АКТИВНОСТИ В СУБТАЛАМИЧЕСКОМ ЯДРЕ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ТЕСТОВ**

Мырина В. П.<sup>1,2\*</sup>, Филюшкина В. И.<sup>2</sup>, Белова Е. М.<sup>2</sup>, Усова С. В.<sup>2</sup>, Томский А. А.<sup>3</sup>, Седов А. С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), г. Москва

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н. Н. Семенова РАН,  
г. Москва

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, г. Москва

\*e-mail: mymrina.vp@phystech.edu

Болезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, связанное с нарушением работы базальных ганглиев и всей моторной системы головного мозга. Для хирургической терапии БП применяется глубинная стимуляция мозга (DBS). Электроды DBS позволяют также регистрировать электрическую активность нейронов глубинных структур мозга для последующего многофакторного анализа.

Считается, что за движения одной половины тела отвечает противоположное (контралатеральное) полушарие. Однако, в нескольких исследованиях с применением функциональной магнитно-резонансной томографии было отмечено, что у пациентов с БП область активации распространяется и на ипсилатеральное полушарие (Филюшкина и соавт., 2019, 2020). В текущем исследовании предлагается изучить этот феномен на уровне нейронных популяций с помощью регистрации локальных потенциалов (LFP) в субталамическом ядре (STN).

В данном исследовании участвовало 8 пациентов с БП, которым проводилась нейрохирургическая операция по имплантации электродов DBS в STN с последующей экстернализацией. Регистрация электрической активности мышц руки проводилась одновременно с регистрацией 16 каналов LFP по 8 в каждом полушарии. Для анализа полученных данных была произведена фильтрация, удаление артефактов, спектральный анализ с удалением аperiodической компоненты. Проводилось сравнение состояния покоя с движением контра- или ипсилатеральной рукой. Непараметрический парный тест применялся для оценки различий мощности спектра в разных частотных диапазонах: тета (3-8 Гц), альфа (8-14 Гц), низкочастотная (14-20 Гц) и высокочастотная (20-30 Гц) бета, гамма (30-40 Гц).

Было показано, что при контралатеральном движении возникает значимая десинхронизация альфа ( $p=0.004$ ) и низкочастотной бета активности, а также синхронизация гамма и тета активности ( $p<0.001$ ). При ипсилатеральном движении происходит значимая десинхронизация в альфа диапазоне ( $p<0.001$ ). При проведении динамического спектрального анализа была показана десинхронизация в альфа и низкочастотном бета диапазонах длительностью 0.5 секунд от начала движения. Изменения наблюдались как при контра-, так и при ипсилатеральных тестах.

Таким образом, мы показали билатеральную десинхронизацию в альфа диапазоне STN при выполнении двигательных тестов у пациентов с БП. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении альфа осцилляции в моторный контроль. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения, применения группового динамического спектрального анализа и расширения выборки пациентов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонд № 22-15-00344.*

**ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТАКТИВАЦИОННОГО ЭФФЕКТА У ЛИЦ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА**

Пескова А. Е. \*, Мейгал А. Ю., Герасимова-Мейгал Л. И., Антонен Е. Г.

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск

\*e-mail: peskova@petsu.ru

Постактивационный эффект (ПАЭ) проявляется в виде мышечного тонуса, непроизвольно возникающего в скелетной мышце после изометрического сокращения. ПАЭ наиболее характерен для дельтовидных мышц (ДМ). Для болезни Паркинсона (БП) также характерен такой моторный симптом непроизвольный мышечный тонус в виде ригидности мышц. Неизвестно, возможен ли ПАЭ при БП. Исследование ПАЭ при БП также интересно, так как ПАЭ может содержать информацию о нарушениях, характерных для БП, например, о треморе. Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы при помощи электромиограммы (ЭМГ) охарактеризовать ПАЭ у лиц с БП. Для этого проведено сравнение амплитудно-частотных характеристик ЭМГ во время ПАЭ в ДМ у лиц с БП (n=4, 52-70 лет, перед принятием антипаркинсонического препарата), молодых здоровых испытуемых (n=14, 19-20 лет) и лиц среднего возраста (n=4, 52-70 лет). ПАЭ вызывался классическим способом (после 1 минуты отведения рук в стороны против неподвижного препятствия). ЭМГ записывали билатерально, оценивали амплитуду (А, мВ), среднюю частоту (MNF, Гц) и длительность ПАЭ и произвольной активности ДМ.

Установлено, что ПАЭ вызывался у 3 лиц с БП из 4 ПАЭ. Во всех случаях ПАЭ был представлен одной волной активности длительностью в среднем 43 с, MNF составила 57,2±6,7 Гц в правой и 59,4±6,7 Гц в левой ДМ, А—274±113 мВ справа и 329±212 мВ слева. Во время произвольной активности MNF составила 51,9±7,7 Гц в правой ДМ и 51,4±5,3 Гц в левой ДМ. У здоровых лиц среднего возраста ПАЭ также проявлялся в виде однократного периода активности. Величина MNF была 75,2±6,7 в правой и 76,9±16,8 Гц в левой ДМ. Во время произвольной активности MNF составила 66,8±5,2 справа и 69,7±8,1 Гц слева. У молодых испытуемых MNF во время ПАЭ составила 84,1±24 Гц справа и 83,5±18 Гц слева. Во время произвольной активности MNF была примерно такой же, как у лиц среднего возраста (64,2±11,6 и 63,6±10 Гц, соответственно). У половины молодых испытуемых ПАЭ обычно проявлялся в виде нескольких волн активности (от 2 до 5).

Таким образом, установлена принципиальная возможность индукции ПАЭ у лиц с БП. Наибольшая средняя частота ЭМГ при ПАЭ характерна для молодых испытуемых (80-90 Гц), наименьшая — у лиц с БП (50-60 Гц). У лиц среднего возраста MNF была промежуточной (70-80 Гц). Во всех группах MNF ЭМГ была на 5-15 Гц больше по сравнению с произвольной активностью. Сниженная MNF при БП может быть связана с наличием тремора (у 2 из 4 испытуемых с БП. Также, при БП наблюдалась неодинаковая длительность ПАЭ в левой и правой ДМ, нехарактерная для здоровых испытуемых.

**ТКАНЕВОЙ МЕТАБОЛИЗМ И СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНЫХ СИСТЕМ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ В УСЛОВИЯХ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ (АНОКСИЯ, СЕРОВОДОРОДНАЯ НАГРУЗКА)**

Солдатов А. А. \*, Рычкова В. Н., Кладченко Е. С., Кухарева Т. А., Головина И. В., Богданович Ю. В., Шалагина Н. Е., Кохан А. С.

Институт биологии южных морей им. А. О. Ковалевского РАН, г. Севастополь

\*e-mail: alekssoldatov@yandex.ru

Нарушение баланса между окислением органического вещества и поступлением кислорода приводит к формированию в водной толще устойчивых во времени редокс-зон с высоким содержанием сероводорода (СВ). К подобным акваториям можно отнести ряд норвежских фиордов, впадину Карьяко, Черное море и др. СВ токсичен для большинства организмов, использующих аэробный тип дыхания. Это определяется его способностью ингибировать цитохром-с-оксидазу, переводить гемсодержащие белки в сульф-форму, подавлять экспрессию транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (hypoxic inducible factor, HIF). При этом многие организмы проявляют выраженную устойчивость к присутствию СВ в воде, природа которой до конца не понятна. К ним можно отнести двусторчатого моллюска *Anadara kagoshimensis* (Tokunaga, 1906). В условиях эксперимента исследовали влияние СВ (6 мг S<sup>2-</sup> л<sup>-1</sup>) на особенности течения метаболических процессов в тканях и состояние клеточных систем (гемоциты) у данного вида. Температура воды—17-18°C, экспозиция—72 ч. Показано, что СВ не оказывал значимого влияния на аденилатную систему тканей моллюска. Это выражалось в сохранении пула аденилатов, величины заряда Аткинсона и поддержании на сравнительно высоком уровне фракции АТФ. При этом отмечали ряд адаптивных перестроек активности оксиредуктаз (МДГ, ЛДГ, СДГ). Действие СВ вызывало и изменение функционального состояния эритроцитов анадары. Оно выражалось в увеличении мембранного потенциала митохондрий при одновременном сокращении их числа в клетках, снижении осмотической стойкости эритроцитов на фоне повышения продукции активных форм кислорода. Существенно возрастал средноклеточный объем, что определялось повышением содержания макроцитов. Происходило массовое поступление зернистых включений эритроцитов, содержащих гематин, в гемолимфу моллюска на фоне снижения их числа в эритроидных клетках. Допускается, что данная совокупность

процессов была направлена на адаптацию моллюска к существованию в условиях высоких концентраций СВ.  
*Работа выполнена в рамках государственного задания № 121041400077-1.*

### **РЕГУЛЯЦИЯ МЕХАНИЗМОВ РАСПАДА БЕЛКА В УСЛОВИЯХ МИОПАТИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ**

Тыганов С. А.<sup>1\*</sup>, Зарипова К. А.<sup>1</sup>, Туртикова О. В.<sup>1</sup>, Скитева Е. Н.<sup>1,2</sup>, Кондратьев С. А.<sup>2</sup>, Забродская Ю. М.<sup>2</sup>, Шенкман Б. С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва

<sup>2</sup>РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В. А. Алмазова, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: sentackle@yandex.ru

Расстройства сознания – медицинские состояния, характеризующиеся полным или частичным отсутствием осознания окружающего и самого себя. Расстройства сознания включают состояние минимального сознания, стойкое вегетативное состояние, синдром запятого человека и хроническую кому. Критическое состояние или синдром системной воспалительной реакции возникает у 20-50 % пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких более 1 недели в отделении интенсивной терапии. Недавние исследования показывают, что нервно-мышечная дисфункция, приводящая к мышечной атрофии и слабости, является наиболее изнурительной проблемой для выживших после лечения в отделении интенсивной терапии спустя годы после выписки из стационара. Поэтому возникает необходимость тщательного изучения характера мышечной атрофии у больных отделений интенсивной терапии.

Целью данной работы являлось исследование влияния СИМ на регуляцию механизмов распада белка в камбаловидной мышце человека. Инцизионные мышечные биопсии из камбаловидной мышцы были взяты у 8 пациентов, проходящих лечение в отделении анестезиологии и реанимации РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. В качестве контроля использовались мышечные биоптаты, взятые у здоровых мужчин с помощью игольчатой биопсии методом Бергстрема. Мышечные биоптаты замораживались в жидком азоте сразу после взятия. Содержание белков цитоскелета было проанализировано с помощью вестерн-блоттинга, ПЦР в реальном времени и гистохимического анализа.

Морфологическое исследование камбаловидных мышц у пациентов с ХНС показало значительную атрофию мышечных волокон и замещение их объема соединительной тканью. Мы наблюдали снижение площади поперечного сечения мышечных волокон на 73 %, экспрессию эмбриональных миозинов, указывающая на денервацию, нарушение структуры цитоскелетных белков, фиброз, отложение липидов и снижение запасов гликогена, которые могут оказать негативное влияние на качество жизни больного, а также существенно осложнить этап реабилитации. У пациентов с ХНС также наблюдалась измененная по сравнению с контролем экспрессия тяжелых цепей миозина – снижение экспрессии МНС1β (МУН7) и МНС1α (МУН2) на 88 % и 71 %, при увеличенной на 545 % экспрессии МНС2d/x (МУН1). Далее мы проанализировали содержание мРНК различных маркеров распада белка в скелетной мышце. У пациентов с ХНС не было обнаружено увеличения экспрессии кальпаина. Однако, наблюдалось достоверное снижение содержания мРНК двух убиквитин лигаз Muf1 и Atrogin на 73 % и 59 %, при достоверном росте экспрессии убиквитин лигазы cbl-b на 63 %. Такое снижение экспрессии специфических для мышцы убиквитин лигаз (Muf1 и Atrogin) и наоборот рост неспецифической Cbl-b свидетельствует о значительном замещении мышечной ткани соединительной. Также, известно, что Cbl-b является негативным регулятором передачи сигнала от инсулиноподобного фактора роста 1 во время мышечной атрофии, а значит может влиять и на синтез белка.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22-25-00615.*

### **ЭКСТРАКЛЕТОЧНЫЕ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ В РЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ**

Ценцевичский А. Н.<sup>1</sup>, Гафурова Ч. Р.<sup>1,2</sup>, Мухутдинова К. А.<sup>1,2</sup>, Гиниятуллин А. Р.<sup>1,2</sup>, Петров А. М.<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, г. Казань

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>3</sup>Казанский федеральный (приволжский) университет, г. Казань

\*e-mail: alexey.petrov@kazangmu.ru

Секреторные сфингомиелиназы (СМ) выделяются при действии на клетки различного рода стрессовых стимулов, включая воспаление. Избыточная активность и освобождение СМ выступает в качестве патологического фактора, ускоряющего возрастные изменения в нервной системе, нейровоспаление, нейродегенерацию, а также мышечную дисфункцию. С другой стороны, СМ были обнаружены в регионах около сайтов экзоцитоза, а недостаточность кислой СМ ведет к нейродегенеративному заболеванию Нимана-Пика типа А, нокауты нейтральных СМ вызывают двигательные дефекты, а также нарушения, напоминающие таковые при болезни Альцгеймера.

В представленной работе, используя микроэлектродное отведение постсинаптических ответов, экзо-эндоцитозные FM-маркеры, а также чувствительные к мембранным свойствам флуоресцентные зонды, исследовали эффект нейтральной СМ на нейропередачу в диафрагмальной мышце мыши.

Было обнаружено, что в относительно низкой концентрации СМ (0.01 ед. акт./мл) преимущественно действует

на синаптическое мембраны, приводя к формированию скоплений церамида и нарушению упаковки мембранных липидов, в частности ганглиозидов GM1. При повышении концентрации СМ до 0.1 ед. акт./мл альтерации свойств мембраны также происходят и во внесинаптических регионах мышечных волокон. В низкой концентрации СМ увеличивала количество освобождаемых квантов нейромедиатора в ходе 10, 20 и 70 Гц стимуляции двигательного нерва. Механизм усиления нейротрансмиссии опосредовался усилением доставки синаптических везикул в сайты экзоцитоза (мобилизации). Эффект СМ на мобилизацию синаптических везикул подавлялся при ингибировании Gi-белка. Гидролиз сфингомиелина не только плазматических мембран, но и мембран синаптических везикул также ослаблял стимулирующий эффект СМ на мобилизацию синаптических везикул, указывая на противоположное значение сфингомиелина пресинаптической и везикулярных мембран в контроле освобождения нейромедиатора. Интересно отметить, что СМ препятствовала переключению типа экзоцитоза с полным слиянием мембраны везикулы (full fusion) на kiss-and-run механизм (через транзиторную пору слияния) при высокочастотной активности двигательного нерва.

Таким образом, мы предполагаем, что внеклеточные СМ имеют тропность к синаптическим мембранам и могут выступать в роли новых эндогенных регуляторов нервно-мышечной передачи через пресинаптический механизм.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 21-14-00044.*

### **СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО СОСТАВА КРОВИ МАЛЫХ СУСЛИКОВ *SPERMOPHILUS PYGMAEUS PALL.***

Чалабов Ш. И.<sup>1,2\*</sup>, Забелинский С. А.<sup>1</sup>, Шуколюкова Е. П.<sup>1</sup>, Чеботарева М. А.<sup>1</sup>, Кличханов Н. К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Дагестанский государственный университет, г. Махачкала*

\*e-mail: biowulf05@gmail.com

У впадающих в зимнюю спячку мелких млекопитающих, например, сусликов, типичный годичный жизненный цикл состоит из неактивного (зимнего) и активного (весенне-осеннего) периодов. Во время активного периода происходит размножение, рост, накопление жировых запасов и подготовка к последующей гибернации. Считается, что адаптация клеток, в том числе эритроцитов, к низким температурам происходит путем поддержания определенного липидного состава их мембран. Исходя из вышесказанного, мы предположили, что с весны по осень состав липидов и их жирных кислот будет изменяться таким образом, чтобы обеспечить успешное прохождение зимней спячки.

Исследования были выполнены на малых сусликах (*Spermophilus pygmaeus Pall.*). Животные были случайным образом были распределены на 3 группы: 1 – вышедшие из спячки весенние суслики (март), 2 – активные летние суслики (июнь), 3 – готовящиеся к гибернации осенние суслики (октябрь). В плазме крови исследовано общее содержание липидов, суммарные фосфолипиды (ФЛ), триацилглицеролы (ТАГ), холестерин (ХС), эфиры холестерина (ЭХС), свободные жирные кислоты (СЖК), метиловые эфиры жирных кислот, а также суммарные жирные кислоты (ЖК) ФЛ и ТАГ. В эритроцитах изучены суммарные ФЛ, ХС, СЖК, а также состав ЖК суммарных ФЛ.

В плазме крови осенью значительно снижается содержание как ФЛ, так и ХС относительно весны. Осенью по сравнению с летом почти в два раза снижается содержание СЖК в плазме. Только осенью в плазме обнаружено большое количества метиловых эфиров ЖК, которые оказывают защитный эффект при ишемии мозга (Lee et al., 2015). В суммарных ФЛ плазмы осенью достоверно возрастает уровень мононенасыщенных ЖК (МНЖК) за счет С18:1n9. В ТАГ летом и осенью снижается доля насыщенных ЖК (НЖК) и возрастает доля полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), в основном за счет ПНЖК n6.

В липидах эритроцитов осенью существенно возрастает содержание ХС и снижается доля СЖК. В суммарных ФЛ эритроцитов осенью достоверно возрастает содержание МНЖК и снижается содержание ПНЖК, за счет ПНЖК n6. Перед гибернацией в ФЛ эритроцитов снижается индекс двойных связей и индекс пероксидации, что, вероятно, является защитным механизмом от оксидативного стресса во время гибернации. Параллельное увеличение ХС вероятно позволяет сохранять мембранам необходимую степень текучести.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075–00967–23–00.*

**Сателлитный симпозиум Физиология эндокринной системы**

**ИНГИБИРОВАНИЕ АУТОФАГИИ И АПОПТОЗА ИНСУЛИНОМ КАК ОСНОВА ЕГО НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ В ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ НЕЙРОНОВ КОРЫ МОЗГА КРЫС**

Аврова Н. Ф. \*, Захарова И. О., Баюнова Л. В., Аврова Д. К.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: avrova@iephb.ru

Инсулин как один из основных ростовых и трофических факторов мозга оказывает защитное действие в ЦНС при нейродегенеративных, ишемических и других поражениях мозга. Внедрение инсулина в клиническую практику требует дальнейшего изучения механизма его действия. Существенным пробелом в понимании механизма действия инсулина является отсутствие данных о том, способен ли он предотвращать аутофагическую гибель нейронов.

**Цель** настоящего исследования – изучить вклад аутофагии и апоптоза в гибель нейронов коры мозга крыс при окислительном стрессе на модели *in vitro* и определить способность инсулина предотвращать эту гибель и ингибировать процессы аутофагии и апоптоза в нейронах, оценивая влияние перекиси водорода и инсулина на уровень двух основных маркеров аутофагии (LC3B-II и SQSTM1/p62) и маркера апоптоза (cleaved Casp-3).

**Материалы и методы исследования:** эксперименты проводились на первичной культуре нейронов коры мозга крыс с использованием МТТ-теста для оценки жизнеспособности клеток, Вестерн блоттинга и ПЦР в реальном времени – для измерения уровня и экспрессии маркерных белков и генов.

**Результаты исследования** показали, что окислительный стресс в нейронах вызывает активацию аутофагии и апоптоза, что проявляется в достоверном увеличении маркеров аутофагии LC3B-II и апоптоза (cleaved Casp-3) и в снижении уровня секвестома p62. Содержание каркасного белка SQSTM1/p62, участвующего в образовании аутофагосом, снижается при активации аутофагии, т.к. белок подвергается деструкции в лизосомах. При этом наблюдается аутофагическая и апоптотическая гибель нейронов, о чем свидетельствует значительное увеличение жизнеспособности нейронов при действии ингибиторов аутофагии (3-метиладенина) и апоптоза (z-DEVD-FMK). В свою очередь инсулин, предотвращая гибель нейронов при окислительном стрессе, препятствует развитию аутофагии, что подтверждают данные Вестерн блоттинга по снижению под его влиянием уровня липидированной формы LC3B-II и увеличению уровня p62. Защитное действие инсулина опосредуется активацией специфических сигнальных путей, связанных с рецепторами инсулина и IGF-1, так как ингибитор данных рецепторов BMS-754807 полностью блокирует его нейропротекторный эффект.

Таким образом, ярко выраженная активация аутофагии при окислительном стрессе является одной из причин гибели нейронов, а защита нейронов инсулином связана с подавлением не только апоптотической, но и аутофагической гибели клеток.

*Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-25-00415.*

**ГИПОТИРЕОЗ КАК ОТСРОЧЕННЫЙ ЭФФЕКТ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

Балан О. В.<sup>1\*</sup>, Шошина Е. А.<sup>1</sup>, Родионова В. В.<sup>1</sup>, Тихонович Э. Л.<sup>2</sup>, Бондарь В. В.<sup>3</sup>, Лысенко Л. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Центр медико-биологических исследований Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск*

<sup>2</sup>*Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск*

<sup>3</sup>*ООО «Хеликон», г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: ovbalan@mail.ru

Органы эндокринной системы – гипофиз, надпочечники, щитовидная и поджелудочная железы, семенники, яичники – могут избирательно повреждаться вирусом SARS-CoV-2, поскольку в большом количестве экспрессируют ACE2 – «ворота» для проникновения вируса в клетку. Самый высокий уровень ACE2 обнаруживается в семенниках, чуть ниже – в щитовидной железе, минимальный – в гипоталамусе. Учитывая тропность вируса к эпителиоцитам и его способность к персистенции в клетках человека, доказанную, в том числе и в наших исследованиях (Топчиева и соавт., 2022), мы предположили, что присутствие вирусных частиц может объяснять стойкость и длительность пост-ковидных нарушений. Материал (плазма и лейкоциты периферической крови) был получен у условно здоровых лиц спустя 6 месяцев после перенесенной ими инфекции COVID-19; в качестве контроля использовали материал, полученный от условно здоровых доноров в 2019 г. (до начала пандемии). Предложенный нами способ обнаружения вирусных частиц SARS-CoV-2 в клетках крови человека состоял в детекции РНК последовательности неструктурного вирусного белка Nsp4 методом цифровой капельной ПЦР (dd-PCR, Bio-Rad, США). На основе данных dd-PCR испытуемые были разделены на «негативных» (n=11) и «позитивных» (n=16) по Nsp4: в организме первых после перенесенного заболевания вирус элиминировался полностью, у вторых – остался в персистирующей форме. Методом ИФА (наборы «ХЕМА», РФ) в плазме крови был количественно оценен уровень тиреоидных гормонов

(Т3, Т4) и их гипофизарного регулятора, тиреотропного гормона (ТТГ); данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Было обнаружено, что даже спустя полгода после перенесенного заболевания у пациентов снижена выработка ТТГ, которая составила 0,24 (0,12; 1,01) МЕ против 1,64 (1,01; 2,11) МЕ у здоровых, особенно если постинфекционный период осложнялся вирусной персистенцией: 0,14 (0,12; 0,28) МЕ у «позитивных» против 0,13 (0,12; 0,16) МЕ у «негативных». Также сниженным оказался уровень гормона Т3: 2,64 (2,02; 3,32) нМоль/л у перенесших COVID-19 против 3,61 (3,23; 3,85) нМоль/л у здоровых. Уровень гормона Т4 существенно не изменился. Известно, что в период острого течения COVID-19 у 15 % пациентов происходит недостаточная выработка тиреоидных гормонов. По всей видимости, на постинфекционном этапе имеется основа для развития вторичного гипотиреоза особенно выраженная среди лиц с подтвержденной вирусной персистенцией.

*Финансовая поддержка: средства государственного бюджета, тема FMEN-2022-0017.*

### **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФРАГМЕНТА ЛЕПТИНА MA-[D-LEU4]-OB3 НА РАБОТУ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ САМЦОВ КРЫС**

Бахтыков А. А.\*, Лебедев И. А., Кузнецова В. С., Печальнова А. С., Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: bahtyukov@gnmail.com

Метаболический статус организма оказывает серьезное влияние на гормональную регуляцию мужской половой системы. Анорексигенный гормон лептин, секретируемый жировой тканью и контролирующей потребление пищи, влияет на все компоненты гипоталамо-гипофизарно-гониотропной (ГГТ) оси, регулируя процессы секреции гормонов гонадолиберина (GnRH), гонадотропинов и тестостерона. Аналог лептина MA-[D-Leu4]-OB3, представляющий собой пептид миристоил-Ser-Cys-Ser-D-Leu-Pro-Gln-Thr-амид, который соответствует участку гормона, взаимодействующему с рецептором, показал способность восстанавливать метаболические показатели у мышей с ожирением. Однако, его эффекты на гониотропный стероидогенез и на компоненты лептиновой сигнальной системы на разных уровнях ГГТ оси изучены не были. Целью работы было изучить эффекты препаратов ФЛ (200 мкг/крысу, и/н, 3 дня), антагониста GnRH рецептора цетрореликса (75 мкг/кг, п/к, 3 дня), а также введенного однократно ХГЧ (15 МЕ/крысу, п/к, однократно) на гониотропный стероидогенез и компоненты лептиновой сигнальной системы в гипоталамусе и семенниках животных. В эксперименте использовали половозрелых самцов крыс Вистар. У животных брали кровь до и после введения препаратов, а в конце эксперимента – ткани гипоталамуса, гипофиза и семенников для оценки генной экспрессии с помощью РТ-ПЦР и уровня белков с помощью вестерн-блоттинга.

Было показано, что предобработка ФЛ усиливает эффект ХГЧ на уровень тестостерона в крови. Введение цетрореликса приводит к подавлению модулирующего эффекта ФЛ на уровень тестостерона, что говорит о более выраженном влиянии ФЛ на гипоталамическую часть ГГТ-оси. При этом ФЛ слабо влияет на экспрессию генов, кодирующих ферменты синтеза тестостерона в семенниках крыс. На фоне введения цетрореликса ФЛ восстанавливал экспрессию гена *Cyp17a1*, кодирующего один из основных ферментов стероидогенеза цитохрома P450-17 $\alpha$ , что говорит о возможных периферических эффектах ФЛ. При этом ФЛ в большей степени стимулировал активность лептиновой сигнальной системы в гипоталамусе крыс, что подтверждает повышенный уровень pSer473-Akt, ее ключевого эффектора. Цетрореликс подавлял как активность Akt-киназы, так и уровень мРНК *Pomc*, *Npy*, *Agrp* генов, кодирующих нейропептиды, опосредующие регуляторные эффекты лептина на GnRH-нейроны гипоталамуса, а введение ФЛ частично восстанавливало их экспрессию. Таким образом, ФЛ стимулирует гониотропный стероидогенез, действуя главным образом на GnRH-нейроны гипоталамуса, но при этом может проявлять периферические эффекты непосредственно на ткани семенников крыс.

*Финансовая поддержка: грант № 22-75-00130.*

### **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ РАЗВИТИЯ, ИНДУЦИРОВАННОГО ПРОЦЕДУРОЙ ЭКО**

Герлинская Л. А.\*, Мошкин М. П., Мошкин Ю. М.

*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
СО Российской академии наук, г. Новосибирск*

\*e-mail: lgerlinskaya@gmail.com

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), которое находит все большее применение в клинической и ветеринарной практике воспроизводства, предполагает доимплантационное развитие эмбрионов вне материнского организма, т.е. на стадии наибольшей восприимчивости к факторам эпигенетическим трансформациям. В экспериментах на мышцах нами было установлено, что доимплантационное развитие *in vitro* приводит к увеличению экспрессионного шума, проявлением которого является рост флуктуирующей асимметрии (ФА) экспрессии генов в билатеральных структурах эмбрионов. Фенотипические проявления дестабилизации регистрируются в течение



всей жизни и на всех уровнях системной организации. Так, у взрослых потомков, полученных методом ЭКО, было отмечено увеличение экспрессионной вариабельности, установленное полногеномным секвенированием образцов коры головного мозга. Экспрессионный шум в коре мозга положительно коррелировал с вариабельностью уровней нейрометаболитов, измеренных методом прижизненной спектроскопии ядерно-магнитного резонанса. Рост экспрессионного и метаболомного шума сочетался с нарушениями стабильности циркадных ритмов спонтанной активности, потребления корма и оцененных методом непрямой калориметрии показателей энергообмена. У потомков ЭКО отмечено сокращение продолжительности сна и смещение фаз максимума исследованных ритмов на более ранние часы ночной активности.

Дестабилизация генетических, нейрометаболических и поведенческих процессов отчасти объясняет причины повышенной предрасположенности к нарушениям обмена веществ у людей, рожденных путем ЭКО. В этой связи возникает вопрос о подходах к стабилизации доимплантационного развития, которое можно достичь путем изменения условий доимплантационного развития инкубирования. Еще одним способом стабилизации развития является генетический подбор вынашивающих матерей. В частности, нами показано, что ФА экспрессии генов существенно снижается при пересадке двух клеточных зародышей матерям с иным набором генов главного комплекса гистосовместимости. Поскольку при ЭКО доимплантационное развитие проходит в контролируемых условиях, то это открывает пути для эпигенетической коррекции онтогенеза. И уже сегодня можно привести примеры успешного управления траекториями индивидуального развития при направленных изменениях параметров условий инкубирования доимплантационных эмбрионов.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-14-00179.*

### **ВЛИЯНИЕ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ НА АКТИВАЦИЮ СЕМЕЙСТВА РЕЦЕПТОРОВ ИНСУЛИНА**

Деев И. Е.<sup>1\*</sup>, Гавриленкова А. А.<sup>1,2</sup>, Серова О. В.<sup>1</sup>, Бочаров Э. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Институт биоорганической химии им. ак. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва

<sup>2</sup> Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), г. Долгопрудный

\*e-mail: deyevie@gmail.com

Рецепторные тирозинкиназы играют ключевую роль в процессах развития, дифференцировки, пролиферации и миграции клеток. В отличие от других рецепторных тирозинкиназ представители семейства рецептора инсулина в неактивном состоянии образуют димеры. Это семейство состоит из трех гомологичных рецепторов – рецептора инсулина (IR), рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и рецептора, подобного рецептору инсулина (IRR). IR и IGF-1R связываются со своими пептидными агонистами, тогда как IRR может быть активирован внеклеточной щелочной средой.

Целью этой работы было изучение влияния ТМ-доменов на активацию рецепторов семейства рецептора инсулина. Для этого нами были предсказаны ряд мутаций в ТМ-доменах этих белков, которые стабилизируют активную конформацию данных рецепторов путем образования солевых мостиков между ТМ-доменами рецепторов. Затем получены плазмиды, кодирующие мутантные формы рецепторов, содержащие двойные и одиночные замены в ТМ-доме. Далее мутантные формы рецепторов экспрессировали в клетках HEK293 и клеточные лизаты анализировали методом Вестерн блота.

В результате мы показали, замены I951E-F952R, I951E и F952R в IR приводили к фосфорилированию рецептора в отсутствие лиганда в отличие от рецептора дикого типа, который фосфорилируется только в присутствии инсулина. В рецепторе IGF-1R двойная замена G949E и G950R приводит к активации рецептора. В случае рецептора IRR двойные замены V929E-G930R и A938E-A939R приводили к фосфорилированию рецептора при pH 7,4. Также установлено, что активация рецептора IR с заменами I951E-F952R, I951E и F952R в отсутствие инсулина и IRR с двойными заменами V929E-G930R и A938E-A939R приводит к активации внутриклеточных сигнальных белков.

Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод о том, что трансмембранный домен играет важную роль в активации семейства рецептора инсулина и эти участки рецепторов можно рассматривать как потенциальную мишень для регулирования активности рецепторов семейства рецептора инсулина.

*Финансовая поддержка: грант Российского Научного Фонда № 23-25-00298.*

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Деркач К. В.\*, Шпаков А. О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,*

*г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: derkatch\_k@list.ru

Интраназально вводимый инсулин (ИИ) поступает к структурам мозга, минуя гематоэнцефалический ба-

рьер, что позволяет нормализовать центральную инсулиновую сигнализацию при расстройствах, для которых характерны инсулиновый дефицит или инсулиновая резистентность в ЦНС. В настоящее время ИИ используют преимущественно для коррекции когнитивных расстройств при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера и мягкий когнитивный дефицит, а также при сахарном диабете 2 типа (СД2). Однако сравнительно мало данных в отношении перспектив использования ИИ для восстановления метаболического и гормонального статуса, нарушенного при СД1, СД2, метаболическом синдроме и ожирении. В основе применения ИИ для нормализации энергетического обмена и функционирования эндокринной системы лежит доказанная роль инсулина мозга в регуляции пищевого поведения и периферического липидного и углеводного гомеостаза, а также в контроле функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы. Нами на экспериментальных моделях метаболических расстройств у грызунов показано, что ИИ эффективен как при системном дефиците инсулина при СД1, так и в условиях центральной инсулиновой резистентности и нарушенного транспорта инсулина в мозг при СД2 и метаболическом синдроме различного генеза. При этом эффективность ИИ возрастает при его комбинированном использовании с С-пептидом проинсулина при СД1, а также при совместном применении ИИ с метформином при СД2 и метаболическом синдроме. При метаболическом синдроме, вызванном нарушением грудного вскармливания у крысят, ИИ был эффективен при его использовании в раннем постнатальном возрасте, предотвращая развитие метаболических и эндокринных дисфункций у зрелых животных. Применение ИИ во взрослом возрасте в этом случае было малоэффективным, что указывает на важную роль инсулиновой системы мозга в программировании метаболического и гормонального статуса, реализуемую еще на ранних стадиях онтогенеза. Важно, что использование ИИ в клинике не сопряжено со значимыми побочными эффектами, не сопровождается гипогликемическими эпизодами, характерными для применения инъекционного инсулина, и является технически легко осуществимым.

*Работа поддержана Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2022-296 от 15.04.2022 г., на создание и развитие НЦМУ «Павловский центр «Интегративная физиология–медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».*

#### **ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У МАКАСА MULATTA ПРИ СТАРЕНИИ**

Ермолаева А. М.\*, Оганян Т. Э., Чигарова О. А., Тимошенко Н. В., Гончарова Н. Д.

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», г. Сочи*

\*e-mail: radkevich-1982@bk.ru

ГГТС – важнейшая адаптивная нейроэндокринная система. Нарушения функции данной системы приводят к повреждениям многочисленных физиологических процессов и снижению адаптации организма к окружающей среде (Гончарова и соавт., 2022, Laios et al., 2019). Цель работы – изучение индивидуальных и возрастных особенностей функционирования ГГТС на модели физически здоровых молодых половозрелых и старых самок макак-резусов (*Macaca mulatta*), различающихся по адаптивному поведению: с тревожным и депрессивно-подобным поведением (DAB) и обычным стандартным поведением (SB). Изучали возрастные особенности секреции тиреоидных гормонов в базальных условиях, а также особенности реакции ГГТС в условиях её стимуляции с помощью тиролиберина (ТРГ) и тиреотропина (ТТГ). Для оценки особенностей секреции тиреоидных гормонов в базальных условиях были отобраны образцы крови у 35 физически здоровых самок макак-резусов, объединенных в 4 группы по возрасту и типу поведения: молодые и старые с DAB и SB. Оценку особенностей реакции ГГТС в условиях её стимуляции с помощью ТРГ и ТТГ проводили на 10 молодых половозрелых и 8 старых самок макак-резусов, половину из которых составляли особи с DAB, а другую половину – особи с SB. Всем животным в 09:00 внутривенно вводили раствор ТРГ или ТТГ. Образцы крови брали до введения препарата (0 мин) и через 30, 60, 120, 240, 360 мин и 24 ч (1440 мин) после введения. В плазме периферической крови определяли уровень свободного тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), ТТГ. У старых животных с DAB в базальных условиях (натощак, 09:00) наблюдалось значимое снижение концентрации Т4 по сравнению с молодыми животными аналогичного поведения. Кроме того, при старении у животных с DAB отмечалось достоверное снижение величины подъема Т4 в ответ на введение ТРГ. Мы обнаружили также, что введение ТТГ существенно снижало концентрацию Т4 в крови у старых животных с DAB по сравнению с молодыми животными DAB во все исследуемые интервалы времени. В тоже время не было обнаружено значимых межгрупповых различий в концентрации Т3 как в базальных условиях, так и в ответ на введение ТТГ, как у молодых, так и у старых животных обеих поведенческих групп. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что при старении у приматов с DAB наблюдаются выраженные изменения в функционировании ГГТС, обусловленные, по-видимому, снижением чувствительности тироцитов щитовидной железы к ТТГ у особей с DAB.

**КЛЕТОЧНОЕ ДЫХАНИЕ УСИЛИВАЕТСЯ В ЖИРОВЫХ ТКАНЯХ КРЫС В МОДЕЛЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Иванов Е. В.\*, Гизатулина А. Р., Ахметшина М. Р., Ердяков А. К., Гаврилова С. А.

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

\*e-mail: ivanovev102@yandex.ru

Переход от ожирения к метаболическому синдрому и сахарному диабету 2 типа определяется большим количеством факторов. Ключевую роль в динамике развития осложнений играют жировые депо. В процессе развития метаболического синдрома изменяются процессы клеточного дыхания. Мы провели исследование в двух моделях метаболического синдрома крыс, чтобы изучить изменения клеточного дыхания в жировых тканях и сопоставить их с выраженностью проявлений метаболического синдрома.

24 недели 9 крыс Wistar содержали стандартно (Контроль, К), 11 крыс давали 20% раствор фруктозы вместо воды (Фруктоза, Фр), 11 крысам – корм с 58,7% жиров (Ж+STZ). В группе Ж+STZ через 2 недели вводили стрептозотонин в малой дозе (25 мг/кг в холодном цитратном буфере). Регулярно измеряли массу, потребление пищи и воды, концентрации глюкозы и кетоновых тел. На 0-й, 12-й и 24-й неделе в пробах плазмы определяли концентрации глюкозы, инсулина, триглицеридов, холестерина. По УЗИ оценивали жировые депо, почки и печень. На 24-й неделе изымали образцы печени бедренной подкожной, эпендидимальной висцеральной и подлопаточной бурой жировой ткани для респирометрии. Дыхание оценивали по протоколу SUIT в буфере MiG-05 в целых пермеабилезированных сапонином кусочках тканей с помощью Hansatech Oxygraph.

В течение 24 недель эксперимента масса тела увеличивалась у всех крыс одинаково. В группе Ж+STZ развилась выраженная гипергликемия (ср. 19-25 ммоль/л), в группах Фр и К без изменений. У крыс группы Ж+STZ также развилась кетонемия. Концентрации триглицеридов и глюкозы выросли и в группе Фр, и в группе Ж+STZ. Средняя концентрация инсулина снизилась в группе Ж+STZ и увеличилась в группе Фр. В обеих экспериментальных группах выросли индексы инсулинорезистентности НОМА-IR и TyG. По результатам респирометрии можно отметить, что по сравнению с контрольной группой потребление кислорода было статистически значимо выше в висцеральной жировой ткани в группе Фр при интактном дыхании, state 3 CI, LEAK, ETS и CI дыхании; в группе Ж+STZ при CI дыхании; в подкожной жировой ткани в группе Фр при state 2 дыхании; в бурой жировой ткани в группе Фр при интактном, state 2, state 3 дыхании. В тканях печени различий между группами нет.

Фруктозная модель метаболического синдрома сопровождается выраженным усилением клеточного дыхания в жировых тканях, в том числе разобщенного, что может быть связано с утилизацией избытка питательных веществ.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-25-00344.*

**FGF21 ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ИНСУЛИНУ У САМОК МЫШЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ВЫЗВАННОЙ ДЕФИЦИТОМ ЭСТРОГЕНОВ**

Казанцева А. Ю.\*, Яковлева Т. В., Бажан Н. М.

*Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: antonyna@yandex.ru

Фактор роста фибробластов 21 (FGF21) синтезируется в различных метаболических тканях, главным образом в печени, в ответ на различные метаболические стрессы, в частности при развитии ожирения. При диетарном и генетическом ожирении как физиологическое, так и фармакологическое повышение уровня FGF21 в крови снижает вес тела и оказывает антидиабетическое действие. У женщин при снижении функции яичников (например, в период менопаузы) также наблюдается развитие метаболического синдрома и избыточная масса тела. Не известно при ожирении, вызванном дефицитом эстрогенов, у женщин будет ли FGF21 оказывать свое благотворное действие на метаболизм. Овариэктомированных (OVX) самок мышей можно рассматривать как модель сниженной функции яичников. Цель работы: изучение действия рекомбинантного FGF21 на развитие метаболического синдрома и экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию углеводно-жирового обмена, у самок мышей с различным уровнем эстрадиола в крови.

У OVX самок мышей линии C57Bl/6J оценивали эффекты экзогенного FGF21 на массу тела, потребление корма, метаболические и гормональные показатели крови, экспрессию генов в метаболических тканях (печень, белый и бурый жир, мышцы) при раздельном и совместном введении с эстрадиолом (E2) в течение 7 дней. В конце эксперимента оценивали чувствительность к инсулину в глюкозотолерантном тесте.

У самок со сниженным уровнем эстрогенов, вызванным овариэктомией, наблюдались избыточная масса тела и двукратное увеличение количество общего жира. Введение FGF21 повышало аппетит, но при этом не влияло на вес тела и массу жира, а также на липидный профиль и уровень глюкозы в крови натощак. Экзогенный FGF21 снижал уровень глюкозы в крови в состоянии голода и инсулина натощак, повышал толерантность к глюкозе – это свидетельствует о повышении чувствительности к инсулину.

FGF21 повышал в подкожном белом жире экспрессию фермента β-окисления жирных кислот *Cpt1a* и рецептора эстрадиола *Esr1*, а также в печени экспрессию транскрипционного фактора *Stat3*. Совместное введение FGF21

и E2 приводило к повышению экспрессии *Fgf21* и кофактора его рецептора *Klb* в подкожном белом жире.

Таким образом, наши результаты показали, что при избыточной массе тела, вызванной дефицитом эстрогенов, FGF21 не снижает массу тела и жира, но тем не менее оказывает нормализующее действие на углеводно-жировой обмен у самок мышей.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00093.*

### **РОЛЬ ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОВУЛЯТОРНОГО ЦИКЛА У ДОМАШНИХ КУР (GALLUS DOMESTICUS)**

Лебедева И. Ю.\*, Митяшова О. С., Алейникова О. В., Монтвила Е. К., Смекалова А. А.

*Федеральный исследовательский центр животноводства –  
ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста, г. Подольск*

\*e-mail: irledv@mail.ru

У птиц гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось участвует в регуляции репродуктивной функции. В птичьих овариальных фолликулах, в том числе у кур, обнаружены элементы тиреоидной системы, которые необходимы для реализации геномных и негеномных эффектов. Фолликулогенез птиц тесно связан с овуляторным циклом, в течение которого происходят изменения уровней репродуктивных гормонов в крови и чувствительности к ним овариальных клеток. В представленной работе исследовали зависимость активности тиреоидной системы от стадии овуляторного цикла у домашней курицы. Для исследований были отобраны 15 кур-несушек в возрасте 30-33 недели. Забор крови проводили через 1,5; 6,5; 11; 16 и 21 ч после овуляции. В плазме крови методом ИФА определяли содержание тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), реверсивного Т3 (rТ3), тиреотропного гормона (ТТГ), а также участвующих в овуляции прогестерона и тестостерона. После подтверждения преовуляторного повышения уровня прогестерона и тестостерона через 21 ч после овуляции, проводили овариэктомию птиц через 7,5 или 21 ч. Из двух самых больших желтых фолликулов F1 и F2 выделяли клетки гранулезы и теки, в которых иммуноцитохимическим методом оценивали экспрессию ядерных тиреоидных рецепторов  $\alpha$  и  $\beta$  (THR $\alpha$  или THR $\beta$ ). Для выявления рецепторов использовали первичные кроличьи антитела к THR $\alpha$  или THR $\beta$ . Через 16-21 ч после овуляции происходило понижение в 1,1-1,2 раза ( $P < 0,01-0,05$ ) уровня ТТГ в крови, по сравнению с таковым через 6,5 ч. В этот же период концентрация rТ3 снижалась в 1,2-1,3 раза ( $P < 0,01-0,05$ ). Кроме того, во время преовуляторной волны выявлено повышение в 1,5 раза ( $P < 0,05$ ) соотношения Т3/rТ3. В клетках гранулезы из фолликулов F1 обнаружено увеличение в 1,1 раза ( $P < 0,05$ ) доли клеток с позитивной реакцией на антитела к THR $\alpha$  или THR $\beta$  между 7,5 и 21 ч после овуляции. Напротив, экспрессия этих рецепторов в клетках теки во время преовуляторной волны снижалась в 1,3-1,7 раза ( $P < 0,01-0,05$ ) в фолликулах F2 в случае THR $\alpha$  и в фолликулах F1 и F2 в случае THR $\beta$ . Полученные данные свидетельствуют об участии тиреоидной системы в овуляторном процессе кур, что подтверждается сдвигом баланса между Т3 и rТ3 в сторону активной формы гормона и повышением числа клеток гранулезы, экспрессирующих тиреоидные рецепторы, во время преовуляторной волны прогестерона и тестостерона. В то же время снижение содержания тиреоидных рецепторов в текальном слое может быть необходимо для стимуляции, завершающей цитодифференцировки.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-16-00149.*

### **КАК ДИЕТА, ПОЛ И ВОЗРАСТ ВЛИЯЮТ НА РАЗВИТИЕ ОЖИРЕНИЯ**

Макарова Е. Н.\*

*Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: maken@bionet.nsc.ru

Широкое распространение ожирения способствовало созданию лабораторных моделей для исследования механизмов его развития и медикаментозного лечения. Результаты, получаемые на разных моделях, широко варьируют, что может быть связано с различиями в возрасте и этиологии развития ожирения и с полом животных. Задачей работы было изучение влияния используемой диеты, пола и возраста начала потребления диеты на скорость развития ожирения и его метаболические характеристики у самцов и самок мышей линии C57Bl. Использовали три модели ожирения: генетическое ожирение, вызванное мутацией Yellow в локусе агути, которое развивается на стандартной диете, и алиментарное ожирение, вызванное длительным (20-25 недель) потреблением двух типов диет: высокожирной (ЖД), либо сладкой и жирной (стандартный корм, свиное сало, сладкое печенье, СЖД). Выраженность ожирения и уровни глюкозы и лептина в крови у мышей разного пола зависели от этиологии развития ожирения: при потреблении СЖД и генетическом ожирении самки накапливали больше жира и не отличались от самцов по уровню глюкозы и лептина, при потреблении ЖД самки имели меньше жира и меньший уровень глюкозы и лептина, чем самцы. Вне зависимости от этиологии развития ожирения и его выраженности уровень инсулина у самок был ниже, а уровень адипонектина – выше, чем у самцов.

Для оценки влияния возраста на развитие ожирения самцов и самок мышей содержали на СЖП в течение 2 недель в юном (7-9 недель), молодом (17-19 недель) и зрелом (27-29 недель) возрастах. Скорость развития ожирения и инсулинорезистентности увеличивалась с возрастом, но по-разному у самцов и самок. В юном возрасте у самцов

кратковременное потребление СЖД не приводило к увеличению жировой массы и снижению чувствительности к инсулину, а в молодом и зрелом возрасте вызывало рост жировой массы и инсулинорезистентность, в зрелом возрасте в большей степени, чем в молодом. У самок краткосрочное потребление СЖД стимулировало рост жировой массы и снижало чувствительность к инсулину в юном и зрелом возрасте, и не влияло на эти показатели в молодом возрасте.

Полученные результаты показывают, что лабораторные модели ожирения по своим характеристикам существенно различаются в зависимости от возраста животных, их пола и состава потребляемой диеты. Все эти факторы следует учитывать при разработке методов коррекции ожирения и изучении механизмов развития ожирения.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00093.*

### **АНАЛИЗ ОРЕКСИН-ИММУНОПОЗИТИВНЫХ СТРУКТУР МОЗГА РУССКОГО ОСЕТРА (*ACIPENSER GULDENSTADTI*) И БЕЛУГИ (*HUSO HUSO*)**

Морина И. Ю.\*, Кузик В. В.

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

\*e-mail: irinamorina@mail.ru

Орексины (А и В) – пептиды, образующиеся из молекулы-прекурсора препро-орексина. В мозге орексины (ОРХ) вовлечены в регуляцию пищевого поведения, цикла бодрствование-сон, энергетического баланса и др. У млекопитающих ОРХ-продуцирующие нейроны локализованы в перифорникальной области гипоталамуса, а у костистых рыб и в преоптической области. Анализа ОРХ-иммунопозитивных структур в мозге осетровых не проводилось, однако эти рыбы являются эволюционно древними.

Цель исследования – описать локализацию ОРХ-иммунопозитивных структур в мозге осетровых (у русского осетра – *Acipenser guldenstadti* и белуги – *Huso huso*). Мозг рыб фиксировали в 4 %-ном растворе параформальдегида и после криопротекции в 30 % растворе сахарозы замораживали. На фронтальных и сагитальных срезах мозга (20 мкм) с помощью иммуногистохимического (АВС-ДАБ) метода проведено выявление орексина-А. Используются первичные антитела кролика к орексину-А (Sigma, США; 1:500), вторичные Ig козы против кролика, конъюгированные с биотином («VectorLabs», США; 1:600) и стрептавидин-пероксидазный комплекс (Sigma, США; 1:1000). Изображения получали с помощью микроскопа «Carl Zeiss» Imager A1 (Германия) с видеокамерой AxioCam 712 с помощью программного обеспечения Zen 3.4 (blue edition).

Межвидовых различий в локализации ОРХ-иммунопозитивных структур у осетра и белуги не обнаружено. Иммунопозитивные клетки выявлены симметрично в перивентрикулярной зоне дорзального гипоталамуса, в области латерального расширения 3-го желудочка в гипоталамические доли. Би- и мультиполярные клетки характеризуются центральным расположением ядра, иммунопозитивный материал локализован по периферии сомы и в четкавидных отростках. Дендриты клеток контактируют с полостью 3-го желудочка, что может свидетельствовать о выведении ОРХ в ликвор. Единичные отростки биполярных клеток располагаются в эпендиме третьего желудочка. Наибольшая плотность четкавидных отростков отмечается в дорзальном гипоталамусе, преоптической области, таламусе, области хабенулы. Единичные отростки отмечены в корнях задней доли гипофиза.

Полученные данные подтверждают, что гипоталамическая локализация ОРХ-продуцирующих нейронов прослеживается на разных этапах развития позвоночных. Выявление у осетровых вентрикулярных дендритов и отростков в задней доле гипофиза обсуждается в связи с ролью ОРХ-А как нейрого르몬а.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОРТИКОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ ФАКТОРА ПРИ УЛЬЦЕРОГЕННОМ ДЕЙСТВИИ ИНДОМЕТАЦИНА: УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ**

Морозова О. Ю.\*, Ярушкина Н. И., Филаретова Л. П.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: morozovaouy@infran.ru

Ранее мы показали, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, действуют как гастропротективные факторы (Filaretova et al., 1998, 2001, 2008, 2016, 2017, 2020). Это позволило предположить участие глюкокортикоидных гормонов и в обеспечении гастропротективного действия кортикотропин-релизинг фактора (КРФ). В подтверждение этого предположения ранее мы продемонстрировали вовлечение глюкокортикоидных гормонов в гастропротективное действие экзогенного КРФ при ulcerогенном стрессорном воздействии (Filaretova et al., 2012). В настоящей работе выясняли, может ли КРФ защищать слизистую оболочку желудка от ulcerогенного действия индометацина (ИМ) посредством участия глюкокортикоидных гормонов. В экспериментах на самцах крыс линии Спрейг-Доули КРФ (1,25 мкг/кг и 2,5 мкг/кг, в/б) вводили за 30 мин до введения ИМ (35 мг/кг, п/к). Для оценки роли глюкокортикоидных гормонов в выявленной КРФ-индуцированной гастропротекции изучали влияние КРФ

(1,25 мкг/кг) на образование эрозий в желудке у контрольных крыс и крыс с угнетением продукции кортикостерона с помощью метирапона (30 мг/кг, в/б, за 30 мин до введения КРФ) или антагониста КРФ рецепторов 1 типа NBI 27914 (10 мг/кг, в/б, за 15 мин до введения КРФ), а также животных с блокадой глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU-38486 (20 мг/кг, в/б, за 2 ч до введения КРФ). Крыс различных групп декапитировали через 15 и 30 мин после введения КРФ (для определения уровня кортикостерона в крови) или 4 ч после введения ИМ, когда в слизистой оболочке желудка образовывались геморрагические эрозии. У контрольных крыс введение КРФ приводило к дозозависимому повышению уровня кортикостерона в крови и уменьшению площади эрозий, индуцированных ИМ. Предварительное введение метирапона, а также NBI 27914 предотвращало как КРФ-индуцированное повышение уровня кортикостерона в крови, так и гастропротективное действие КРФ в условиях ulcerогенного действия ИМ. Гастропротективное действие КРФ также устранялось у крыс блокадой глюкокортикоидных рецепторов их антагонистом RU-38486. Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенный КРФ может защищать слизистую оболочку желудка от ИМ-индуцированного повреждения и это происходит с участием глюкокортикоидных гормонов. Результаты хорошо согласуются с ранее полученными нами данными об участии глюкокортикоидных гормонов в опосредовании гастропротективного влияния КРФ при ulcerогенном стрессорном воздействии.

*Финансовая поддержка: Госпрограмма 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0001.*

### **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖИВОТНЫХ**

Найденко С. В.\*, Ерофеева М. Н., Ключникова П. С., Шибанова П. Ю., Соловьева М. А., Алексеева Г. С.

*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: snaidenko@mail.ru

Оценка гормонального статуса животных позволяет получить информацию об их состоянии, в первую очередь репродуктивном статусе и уровне стресса/благополучия особей. Однако, при работе с дикими животными процедура взятия крови становится сильно затрудненной, даже при содержании их в неволе. При работе же в природе сама процедура отлова животного оказывает существенное воздействие на его состояние, не позволяя получить информацию о его базальном гормональном статусе. Эти ограничения послужили основой для развития неинвазивных и малоинвазивных методов оценки гормонального статуса животных. Этот подход подразумевает определение концентраций гормонов и их метаболитов в экскрементах, моче, волосах, вибриссах животных и прочих субстратах. Целью настоящего исследования было оценить применимость и ограничения метода для оценки состояния хищных млекопитающих в природе и неволе. Были протестированы изменения гормонального статуса хищных в периоды изменения репродуктивной активности (в том числе и беременности) и ответ на стресс-воздействие при использовании различных субстратов. Использовали экстракцию гормонов из сухих и влажных образцов с помощью метанола, а затем определяли концентрацию гормонов с помощью ИФА, предварительно валидировав используемые антитела. Показано, что определение уровня прогестерона в экскрементах кошачьих позволяет установить пол животного, а также выявить беременных особей у большинства видов (но не у рыси, что связано с продолжительной активностью желтых тел у последних). Определение уровня гормонов в экскрементах и волосах показало повышенный уровень кортизола у самок домашней кошки, вынашивающих выводки с множественным отцовством. У взрослых самцов и самок кошачьих уровни половых гормонов и кортизола отличались только в период репродуктивной активности животных, когда концентрации тестостерона и кортизола были выше у самцов. Выявлено, что низкие температуры окружающего воздуха служат причиной повышения уровня кортизола у амурских тигров в природе и неволе, в то время как у белых медведей, напротив, такую реакцию вызывали высокие температуры воздуха. У байкальских нерп использование волос в качестве субстрата позволило выявить возрастные отличия в уровне гормонов, включая кортизол, у половозрелых и неполовозрелых особей. Таким образом, использование таких субстратов как экскременты и волосы является практически единственным подходом для оценки гормонального состояния диких животных в природе и неволе.

### **АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЛАНКОРТИНОВОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ КЛЕТОК ГИПОТАЛАМУСА**

Романова И. В.\*

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

\*e-mail: irinaromanova@mail.ru

Меланокортиновые пептиды – продукты одной молекулы-предшественника – pro-opiomelanocortin (POMC). В литературе локализация POMC-продуцирующих нейронов в мозге описана в аркуатном ядре (ARC) гипоталамуса и ядре одиночного тракта, а действие меланокортиновых пептидов осуществляется через рецепторы 3-го и 4-го типов (MC3R и MC4R). При этом MC3R выявляется и в самих POMC-продуцирующих нейронах ARC, что

свидетельствует о его роли как ауторецептора. В последние годы в ряде исследований рассматривается продукция РОМС и в других нейронах других отделов мозга (гиппокампе, коре больших полушарий), а действие меланокортинов в мозге также возможно и через рецептор 1-го типа (MC1R). Общеизвестно, что в мозге одной из функций меланокортиновых пептидов является регуляция пищевого поведения через влияние РОМС-нейронов ARC на нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ). Известно, что основные нейроны ПВЯ – это нейросекреторные клетки, продуцирующие вазопрессин (ВП) и окситоцин (ОТ). Цель настоящего исследования – оценить распределение меланокортиновых рецепторов в ВП- и ОТ-иммунопозитивных клетках ПВЯ. Исследование проведено на мышах C57Bl/6J и крысах Wistar. Животных наркотизировали хлоралгидратом, проводили транскардиальную перфузию 4%-ным раствором параформальдегида и после криопротекции мозг замораживали. Фронтальные срезы мозга получали с помощью криостата (Leica CM-1520) и монтировали на стекла и использовали для двойного флуоресцентного иммуномечения с различными комбинациями первичных и соответствующих им вторичных антител. Результаты анализировали с помощью конфокального микроскопа (“Leica” DMI6000 TCS SP5). Полученные данные свидетельствуют о том, что у мышей и крыс MC4R выявляются в ОТ-, но не в ВП-позитивных клетках, тогда как MC1R выявляются как в ВП-, так и в ОТ-позитивных клетках, а MC3R в большей степени в ВП-, чем в ОТ-клетках. Также было показано, что в телах и отростках ВП-клеток выявляются отдельные РОМС-иммунопозитивные гранулы, что демонстрирует возможность продукции РОМС и в нейросекреторных клетках. Полученные данные будут обсуждаться в связи с функциональной ролью продуктов РОМС на нейроны мозга при изменении баланса РОМС при различных патологиях. Исследование проведено с помощью оборудования ЦКП ИЭФБ РАН.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

### **СРАВНЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРОТОВОКОВЫХ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ И МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

Сиротина Н. С.\*, Смирнова О. В.

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

\*e-mail: kushnarevans@mail.ru

Во взрослом организме изменения протоковой системы молочной железы (МЖ) происходят как в норме (например, во время лактогенеза при каждой наступающей беременности у женщин), так и при патологиях (например, протоковые карциномы МЖ). Все этапы развития МЖ гормонзависимы и полспецифичны. Гормональная регуляция обратимых и необратимых процессов инволюции протоков МЖ достаточно хорошо изучена. В таких органах, как печень и поджелудочная железа (ПЖ) часто наблюдаются ползависимые нарушения, в том числе связанные с изменением работы протоковой системы, которые также могут носить как обратимый, так и необратимый характер. Известно, что происходящие протоковые реакции в печени могут быть связаны не только с патологическими процессами, но и с регенерацией. В данном докладе будет представлен обзор современных данных по гормональной регуляции протоковых клеток печени (холангиоцитов) и ПЖ в норме и при патологиях с их нарушением работы (на примере обструкции протоков или опухолей билиарной зоны) по сравнению со схожими по патогенезу процессами в молочной железе.

Для проведения данной аналитической работы были использованы статьи поисковых баз данных MedLine, PubMed, Scopus, РИНЦ и последние клинические рекомендации. Протоковые клетки органов билиарной зоны – сложный объект, поэтому рассмотрены данные и по культурам протоковых клеток, и по различным экспериментальным моделям *in vivo*, приведено сравнение данных, полученных по животным и по человеку. По литературным данным гормональная регуляция протоковых клеток органов билиарной зоны имеет полспецифические отличия, а также изменяется при обструкции протоков исследуемых органов и при развитии протоковых аденокарцином. В докладе рассмотрены не только половые гормоны, но и многие другие гормоны, связанные, например, с регуляцией обмена углеводов, липидов, кальция. Показано изменение концентраций гормонов, экспрессии их рецепторов и путей проведения сигналов, а также их конечных мишеней, с выявлением общих закономерностей в печени, ПЖ и МЖ.

Приведенные нами данные подтверждают высокую актуальность изучения гормональной регуляции протоковых клеток исследуемых органов. Так как протоковые реакции могут быть не только терапевтической мишенью для ингибирования процессов фиброза, но и стимуляцией процессов регенерации.

*Работа выполнена в рамках научного проекта государственного задания МГУ № 121032300075-6.*

**ГЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ И АКТИВНОСТЬ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФАЗЫ И КОМПОНЕНТОВ  $\text{Ca}^{2+}$ -ТРАНСПОРТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ В КАРДИОМИОЦИТАХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРЕДИАБЕТА И ДИАБЕТА 1-ГО ТИПА У КРЫС**

Сухов И. Б. \*, Чистякова О. В., Шпаков А. О., Добрецов М. Г.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: sukhov.ivan@gmail.com

Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) является одним из осложнений сахарного диабета (СД), ведущим к высокому уровню смертности среди пациентов. Однако молекулярные механизмы патогенеза ДКМ в полной мере не исследованы. Ранее показано участие  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и компонентов  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующей системы в кардиомиоцитах в развитии ДКМ. Целью работы было изучить экспрессию и активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (SERCA2) на разных стадиях индуцированного стрептозотоцином (СТЗ) преддиабета и явного СД. СТЗ вводили в/б в дозах 30-55 мг/кг. Крыс с уровнем глюкозы выше 11 мМ считали диабетическими (СТЗ-СД), с умеренной гипергликемией – преддиабетическими (СТЗ-ПД). Активность  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы определяли в микросомальной фракции мембран миокарда с помощью метода Фиске-Суббароу, экспрессию генов – методом RT-ПЦР. В контроле активность чувствительной к 1 мМ убаина  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимой АТФазы ( $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-изоформы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы) составила  $6.03 \pm 0.6$  ммоль/г/ч (в единицах скорости высвобождения неорганического фосфата,  $P_i$ ). В миокарде СТЗ-ПД и СТЗ-СД крыс эта активность не отличалась от контроля и составила 84 и 113 % от таковой в контрольной группе. Полученные данные согласуются с постоянством соотношения  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2-изоформ в норме и при СД. У контрольных и СТЗ-СД крыс активность высокочувствительной к убаину (100 нМ)  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы соответственно составила 24 и 40 % от  $\alpha$ 1/ $\alpha$ 2-изоформы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, что согласуется с данными Rosta и соавторов (2009) об активности этой формы фермента (10-26 %) у контрольных крыс. Активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы в СТЗ-ПД и СТЗ-СД группах не отличалась от контроля ( $2.1 \pm 0.3 P_i$  ммоль/г/ч) и составила  $3.1 \pm 0.6$  и  $3.3 \pm 0.4 P_i$  ммоль/г/ч, соответственно. Согласно Choi и соавторов (2002), через 3 месяца после введения СТЗ уровень SERCA2 в сердце крыс снижался на 30 %. Возможно, что четырехнедельного периода после СТЗ обработки недостаточно для развития дефицита этого транспортера в сердце СД-крыс. В группе СТЗ-СД уровень генной экспрессии  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2- субъединиц  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы снижался более чем на 45 %, тогда как в группе СТЗ-ПД экспрессия  $\alpha$ 1- и  $\alpha$ 2- субъединиц повышалась на 64 и 81 %. Экспрессия гена SERCA2 в изученных группах значимо не различалась, и это согласуется с данными по активности фермента. Таким образом, в миокарде крыс с СД и ПД разнонаправленно меняется экспрессия  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, в то время как экспрессия и активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы стабильны, что, как мы полагаем, характерно для ранних стадий диабетической патологии.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.*

**СТИМУЛИРУЕТ ЛИ КОРТИКОСТЕРОН ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕЗЕРВОВ У ПТИЦ ВО ВРЕМЯ МИГРАЦИИ?**

Цвей А. Л.<sup>1\*</sup>, Лощагина Ю. А.<sup>2</sup>, Найденко С. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Зоологический институт РАН, г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Институт географии РАН, г. Москва*

<sup>3</sup>*Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, г. Москва*

\*e-mail: Arseny.Tsvey@zin.ru

Ежегодно миллиарды птиц совершают сезонные миграции. Дистанция миграции варьирует от нескольких десятков до нескольких тысяч километров. Некоторые сухопутные виды птиц преодолевают моря, океаны, горы и пустыни и иногда находятся в воздухе несколько дней без остановки (Gill et al., 2009). Основным топливом, используемым в полете, является жир (Дольник, 1975; Jenni, Jenni-Eiermann 1998). К настоящему моменту практически не изучены механизмы эндокринной регуляции накопления жира перед и во время миграции. На основании коррелятивных исследований выдвинута гипотеза, что миграционное жиронакопление стимулирует кортикостерон, основной глюкокортикоидный гормон птиц (Bauer, Watts, 2021). Для проверки этой гипотезы мы провели эксперимент, где использовали два вида птиц, различающихся дальностью миграции: зарянку (*Erithacus rubecula*), мигрирующую в пределах Европы, и садовую славку (*Sylvia borin*), зимующую в Африке. Из-за разной дистанции миграции и необходимости пересекать экологические барьеры, у этих видов разные требования к количеству запасаемого жира. В то же время, в силу консервативного действия кортикостерона у позвоночных животных (Sapolsky et al., 2000; Romero, Wingfield, 2015), мы предполагаем сходный характер связи между параметрами жиронакопления и уровнем кортикостерона у модельных видов. Для стимуляции жиронакопления во время осенней миграции мы использовали двухдневное голодание, после чего измеряли количество метаболитов кортикостерона в помете и в течение трех дней оценивали количество съеденного корма (г) и скорость увеличения массы тела (г/день). Для определения метаболитов кортикостерона в помете были использованы ИФА наборы (EIA 4164, DRG, Germany), применение которых было предварительно валидировано для двух модельных видов в тесте с введением АКТГ. У зарянки была



обнаружена положительная связь между параметрами жиронакопления и количеством метаболитов кортикостерона в помете после голодания. У славки связь отсутствовала. Мы предполагаем, что у зарянки связь не является причинно-следственной. Полученные результаты свидетельствуют об обеспечивающей, а не о стимулирующей роли кортикостерона в регуляции миграционного жиронакопления. Дальнейшие эксперименты с манипуляцией базовой концентрации кортикостерона (например, при подкожном введении восковых имплантов) позволят подтвердить/опровергнуть полученные результаты.

*Работа выполнена в рамках темы государственного задания 122031100261-7 и поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований № 19-04-01219.*

### **МНОЖЕСТВЕННОСТЬ СТРАТЕГИЙ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕЦЕПТОРОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНО СОПРЯЖЕННЫХ С ГЕТЕРОТРИМЕРНЫМИ G-БЕЛКАМИ**

Шпаков А. О.\*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: alex\_shpakov@list.ru

Связывание рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR), с агонистами, лигандами ортостерического сайта, приводит к активации внутриклеточных эффекторов и обуславливает контроль фундаментальных клеточных процессов. Ортостерический сайт может быть локализован во внеклеточных петлях и в трансмембранном домене GPCR. Связывание рецептора с ортостерическими агонистами, как правило, вызывает активацию различных типов G-белков и  $\beta$ -аррестинных путей, и часто сопровождается длительной гиперактивацией GPCR, результатом чего является даун-регуляция рецептора и последующая деградация лиганд-рецепторного комплекса. Предвзятость GPCR-сигналинга и тонкая настройка регуляторных влияний ортостерических лигандов на рост, метаболизм и дифференцировку клеток обеспечивается аллостерическими модуляторами и регуляторами, которые специфично взаимодействуют с аллостерическими сайтами, локализованными в различных локусах GPCR – в его внеклеточных и цитоплазматических петлях, а также внутри и снаружи трансмембранного домена. В молекуле GPCR может быть от 2-3 до десяти и более аллостерических сайтов, и каждый из них специфичен для определенных эндогенных регуляторов. Среди них простые ионы, липиды, аминокислоты, сахара, а также более сложные белковые молекулы, включая G-белки,  $\beta$ -аррестины, модифицирующие активность рецепторов белки (RAMP), аутоантитела к внеклеточным участкам GPCR, некоторые пептидные гормоны. Аллостерические регуляторы могут быть лишены собственной активности, модулируя эффекты ортостерических агонистов, а также могут быть наделены собственной специфической активностью. В настоящее время осуществляется поиск и разработка синтетических аллостерических регуляторов, в том числе низкомолекулярных соединений, являющихся лигандами трансмембранных аллостерических сайтов GPCR, а также пептидов – модифицированных липофильными радикалами пептидов, структурно соответствующих цитоплазматическим участкам GPCR, которые вовлечены в формирование внутриклеточных аллостерических сайтов. Значительный интерес представляют тиенопиримидиновые производные, которые специфично взаимодействуют с трансмембранными аллостерическими сайтами рецепторов лютеинизирующего и тиреотропного гормонов и функционируют как полные и инверсионные аллостерические агонисты и модуляторы эффектов гонадотропинов и тиреотропного гормона, взаимодействующих с ортостерическим сайтом, локализованным в эктодомене рецепторов.

*Работа поддержана Российским Научным Фондом (проект № 19-75-20122).*

### **ВЛИЯНИЯ ЭСТРАДИОЛА НА АДАПТАЦИЮ К МЕТАБОЛИЧЕСКОМУ СТРЕССУ, ВЫЗВАННОМУ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИЩИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЖИРОВ И УГЛЕВОДОВ**

Яковлева Т. В.\*, Казанцева А. Ю., Макарова Е. Н., Бажан Н. М.

*Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск*

\*e-mail: tatanajakovleva@yandex.ru

Доступность и привлекательность сладкой и жирной пищи увеличивает долю этих продуктов в рационе человека. Даже кратковременное потребление диеты кафетерия снижает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе, при этом степень развития метаболических нарушений зависит от пола. Активация системы фактора роста фибробластов 21 (FGF21), отвечающей за адаптацию к метаболическим стрессам, при потреблении диеты кафетерия также зависит от пола: ее активация у самок меньше, чем у самцов. Возможно, эстрадиол (E2) может влиять на способность адаптироваться к потреблению сладкой и жирной пищи. Однако, влияние E2 на активность системы FGF21 в условиях метаболического стресса не исследовано.

От адаптивного ответа на начальных этапах потребления диеты может зависеть ее повреждающее действие, поэтому в работе исследовали влияние E2 у овариэктомированных (ОЭ) самок мышей C57Bl/6J на адаптацию к кратковременному потреблению диеты кафетерия.

Использовали 17 недельных ОЭ и ложно оперированных (ЛО) самок. Эстрадиол (10 мкг/животное) или масло

(растворитель) вводили перорально раз в три дня соответственно экспериментальной группе (ЛО+масло, ОЭ+масло, ОЭ+E2) в течение всего эксперимента. После второй инъекции всех самок переводили на диету кафетерия: стандартный корм, сало и сладкое печенье. Через две недели диеты самок декапитировали, брали образцы крови, печени, гипоталамуса. Биохимические показатели крови определяли с помощью коммерческих тест-наборов. Экспрессию генов оценивали с помощью Q-ПЦР.

E2 не влиял на прирост веса тела и потребление энергии. У ОЭ самок уровень холестерина был ниже, а уровень FGF21 – выше, чем у ЛО самок, и E2 нормализовал данные показатели. E2 не влиял на экспрессию в гипоталамусе *Crh* и *Agrp*, генов собственных E2-рецепторов (*Gper*), рецепторов инсулина и лептина. В то же время овариэктомию снижала, а E2 повышал гипоталамическую экспрессию *Klb*, ко-рецептора FGF21. В печени у ОЭ самок экспрессия *Gper* и *Klb* была снижена, экспрессия *Fgf21* повышена, по сравнению с ЛО самками. Достоверного влияния экзогенного E2 на данные показатели не было обнаружено, но экспрессия *Klb* у самок, получавших E2, не отличалась от экспрессии у ЛО самок.

Можно предположить, что влияние E2 на адаптацию к потреблению диеты кафетерия опосредовано его влиянием на систему FGF21, а именно, его способностью повышать чувствительность к FGF21 в гипоталамусе и, возможно, в печени, а также способностью регулировать уровень FGF21 в крови.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-15-00093.*

---

### Сателлитный симпозиум. Фундаментальные аспекты онтогенеза (памяти В. А. Отеллина)

#### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ПОТОМСТВО И ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ

Арутюнян А. В.\*

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

\*e-mail: alexarutiunjan@gmail.com

Материнская или пренатальная гипергомоцистеинемия (ГГЦ), помимо достаточно хорошо изученных нейротоксических эффектов, связанных с активацией NMDA-рецепторов, индукцией окислительного стресса, апоптоза и развитием нейровоспалительной реакции, может оказывать негативное влияние на развитие мозга плода и новорожденного посредством эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и экспрессия микроРНК, регулирующих процессы нейропластичности. Будучи фактором риска когнитивного дефицита в ранние годы жизни, ГГЦ может иметь и более отдаленные последствия, такие, как развитие психоневрологических расстройств в зрелом возрасте и, возможно, предрасположенность к нейродегенеративным заболеваниям. Причина многих нейроповеденческих нарушений у потомства заключается в патофизиологических изменениях в плаценте матери во время внутриутробного развития. Снижение транспортной и барьерной функции плаценты вносит вклад в реализацию негативных эффектов ГГЦ на развитие и функции мозга плода и новорожденного. На клеточном уровне снижение когнитивных способностей потомства при ГГЦ обусловлено уменьшением количества нейронов, нарушением синтеза нейромедиаторов и формирования синапсов, а также развитием нейровоспаления вследствие усиленной активации астроцитов и микроглии. Это особенно наглядно проявляется в раннем онтогенезе, когда мозг особенно чувствителен к воздействию нейротоксическим факторов, и в зависимости от их силы и интенсивности, благодаря изменению формы нейропластичности проявляются адаптивные свойства мозга, либо возникают предпосылки для развития в краткосрочной или долгосрочной перспективе нейродегенеративной патологии, риском которой является ГГЦ. Предотвратить или ослабить ее проявление можно путем использования природных соединений, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, такими, как мелатонин, H<sub>2</sub>S и др. Протектором в отношении негативных эпигенетических эффектов ГГЦ, связанных с ингибированием ДНК-метилирования, может также выступать S-аденозилметионин, восстанавливающий сниженный под влиянием ГГЦ внутриклеточный потенциал метилирования.

*Поддержано Российским научным фондом (проект № 22-15-00393).*

## ДОЛГОВРЕМЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА АДАПТИВНЫЕ СИСТЕМЫ У ВЗРОСЛЫХ САМЦОВ И САМОК КРЫС

Буткевич И. П.<sup>1\*</sup>, Михайленко В. А.<sup>1</sup>, Вершинина Е. А.<sup>1</sup>, Шимараева Т. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: irinabutkevich@yandex.ru

В неонатальной клинике гипоксия и боль являются распространенными стрессорными воздействиями, которые программируют развитие адаптивных систем организма – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГТАКС) и когнитивной системы. В зависимости от типа, интенсивности и продолжительности неонатального стресса функциональная активность данных систем может изменяться от повышенной уязвимости к стрессу до резистентности. **Цель работы** состояла в исследовании и сравнении не изученного ранее влияния разного типа умеренного неонатального стресса на реактивность ГТАКС и когнитивную функцию у взрослых самцов и самок крыс. Неонатальный стресс был вызван у Вистар крысят воздействием острой нормобарической гипоксии или воспалительной боли (подкожная инъекция формалина в заднюю конечность) в первые два дня жизни. У взрослых крыс тестировали пространственное обучение, кратковременную и долговременную память в водном лабиринте Морриса, а также реактивность ГТАКС (по содержанию кортикостерона в плазме крови). Обнаружено, гипоксия ухудшила способность к обучению в первый день из пяти дней тренировки, воспалительная боль не изменила данный показатель у взрослых животных. При тестировании памяти обнаружено, что гипоксия увеличила время пребывания в целевом квадранте, повысив продуктивность кратковременной памяти у самцов, а долговременной памяти у самок, тогда как болевое воздействие не изменило данные показатели по сравнению с контролем, однако долговременная память у самок была слабее, чем у самцов. Половые различия обнаружены при сравнении производительности долговременной и кратковременной памяти во влиянии разного типа стресса: менее длительное хранение памяти вызывала гипоксия у самцов, а боль – у самок. Более высокое содержание кортикостерона в ответ на тестирование в водном лабиринте по сравнению с контролем наблюдалось у самцов с неонатальной болью и у гипоксических самок, у последних высокая реактивность ГТАКС сочеталась с более высокой производительностью долговременной памяти. Важно отметить, что стрессорные воздействия вызывали более высокую реактивность ГТАКС у самцов. Таким образом, умеренный неонатальный стресс улучшает производительность пространственной памяти в зависимости от типа стресса и пола особи, а также повышает реактивность ГТАКС в большей степени у самцов. Выявленные половые различия во влиянии двух разных типов стресса могут указывать на половой диморфизм в механизмах функционирования кратковременной и долговременной памяти.

## РАЗЛИЧНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ В ИЗУЧЕНИИ ВЛИЯНИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ НА РАЗВИТИЕ МОЗГА

Тюлькова Е. И.<sup>1\*</sup>, Ветровой О. В.<sup>1,2</sup>, Стратиллов В. А.<sup>1</sup>

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

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

\*e-mail: tyulkovae@infaran.ru

Проблема пренатальной гипоксии и отдаленных ее последствий является чрезвычайно актуальной с точки зрения механизмов развития различных патологических состояний. При изучении влияния пренатальной гипоксии-ишемии на животных используется большое количество протоколов, различающихся по виду и возрасту животных, по применяемому воздействию, его степени и продолжительности, а также по возрасту, когда происходит тестирование изучаемых параметров. В докладе представлен обзор моделей создания гипоксии/ишемии в различные периоды пре- и перинатального онтогенеза у животных разных видов. Практически во всех рассматриваемых моделях показано отставание в развитии мозга, нарушения поведения и способности к обучению. Как правило, они связаны не столько с потерей нейронов у взрослых животных, как с изменениями их функциональной активности.

В представленном собственном исследовании приведен сравнительный анализ последствий воздействия тяжелой гипобарической гипоксии на 14-16-е сутки пренатального онтогенеза (ПГ) и пренатальной ишемии плаценты (ПИ), создаваемой на 14-е сутки гестации до родов. В отличие от гипобарической гипоксии, сопровождающейся достоверным увеличением концентрации стрессорного гормона кортикостерона в плазме крови беременных крыс, динамика концентрации кортикостерона в плазме крови крыс с ишемией плаценты не отличается от контрольной. В результате ИП в гиппокампе, префронтальной коре и амигдале взрослых крыс выявлено увеличение содержания белка HIF1 $\alpha$ , что указывает на стабильное эпигенетическое «запечатление» факта развития мозга в условиях гипоксии. У животных, подвергавшихся ПГ, содержание HIF1 $\alpha$  повышено только в гиппокампе, что соответствует времени предъявления гипоксических сеансов и согласуется с информацией о сроках созревания структур мозга в пренатальном онтогенезе. Результаты предварительных исследований указывают на тот факт, что ИП позволяет моделировать гипоксическое воздействие на плод без вовлечения гормональной стрессорной реакции матери, а мо-

дель ПГ в первую очередь позволяет исследовать последствия сильного стрессорного ответа материнского организма и только частично результат влияния непосредственно гипоксии на плод.

### ЭЛЕМЕНТЫ ТОРМОЗНОЙ ГАВА-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ, ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Хожай Л. И.\*

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: [astarta0505@mail.ru](mailto:astarta0505@mail.ru)

Неонатальный период характеризуется активно протекающими процессами адаптации к новым условиям жизни новорожденных и продолжением запрограммированных процессов созревания головного мозга. В этот период происходит становление основной тормозной ГАВА-ергической системы, что определяет ее чувствительность к воздействию повреждающих факторов, в частности, перинатальной гипоксии. Работа проведена на моделях недоношенной беременности человека (асфиксии при преждевременных родах) и энцефалопатии новорожденных. Комплексные морфо-физиологические исследования включали изучение организации интернейронов, ГАВА, метаботропных и ионотропных рецепторов, транспортеров, кальций-связывающих и адаптерных белков (ГАВА, ГАВА<sub>B</sub>1, ГАВА<sub>A</sub>α1, GAT1, парвальбумин, GABARAP) в областях неокортекса и ряда поведенческих реакций. Воздействие перинатальной гипоксии приводило к существенным изменениям в citoархитектонике неокортекса, клеточной организации нейронов, утрате части клеток, экспрессии ГАВА, рецепторных, кальций связывающих, транспортных и адаптерных белков, нарушению ГАВА-ергического синаптогенеза и общего созревания нейронов неокортекса. Эти нарушения сопровождались изменениями в когнитивной активности, уровне тревожности, способности к обучению, нарушении процессов памяти.

Отсутствие эффективных средств для коррекции последствий воздействия гипоксии на мозг, определяет их поиск и является одной из актуальных задач до настоящего времени. В качестве средства для фармакологической коррекции выявленных отклонений применяли препарат фенибут (бета-фенил гамма-аминомасляной кислоты гидрохлорид, вещество производное ГАВА), зарегистрированный в реестре лекарственных средств РФ как транквилизатор). Введение фенибута в терапевтической дозе сразу после воздействия гипоксии приводило к сохранению популяции тормозных нейронов, повышению экспрессии рецепторных и транспортных белков по сравнению с таковыми у животных, переживших воздействие гипоксии, нивелировало изменения в поведенческих реакциях, т.е. применение фенибута оказывало нейротропный эффект. Учитывая важную роль ГАВА-ергической системы в функционировании ЦНС и в развитии различных ее патологий, следует отметить, что данная работа может иметь значение для разработки стратегии фармакологической коррекции последствий гипоксически-ишемических поражений головного мозга новорожденных, профилактики и лечения психо-неврологических нарушений в постнатальном периоде у детей, перенесших асфиксию во время родов.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-015-00052.*

### Сателлитный симпозиум. Физиология дыхания: перспективные направления исследований – 2

#### АНАЛИЗ РЕСПИРАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ НА ВВЕДЕНИЕ АГОНИСТОВ ГАМК<sub>A</sub> И ГАМК<sub>B</sub> РЕЦЕПТОРОВ В РЕТРОТРАПЕЦИЕВИДНОЕ ЯДРО У КРЫС

Будаев А. И.<sup>1,2\*</sup>, Конашенкова А. Т.<sup>1</sup>, Ведясова О. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, г. Самара

<sup>2</sup> Медицинский университет Реавиз, г. Самара

\*e-mail: [budaev.sasha@mail.ru](mailto:budaev.sasha@mail.ru)

Ретротрапециевидное ядро (РТЯ) – популяция хемочувствительных нейронов вентролатеральной области ствола головного мозга, участвующих в регуляции ритма и паттерна дыхания за счет обширных связей с другими отделами дыхательного центра. Эти связи имеют сложную нейрхимическую природу, но при этом вклад тормозной, в т.ч. ГАМК-ергической, трансмиссии в деятельность РТЯ до конца не ясен. С целью выявления роли ГАМК-ергических механизмов в регуляции дыхания на уровне РТЯ мы анализировали респираторные эффекты, обусловленные микроинъекциями мусцимола и баклофена, как агонистов ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов соответственно.

Исследование выполнено на крысах, наркотизированных уретаном с соблюдением биоэтических норм. Микроинъекции в РТЯ растворов мусцимола (10<sup>-7</sup> М) и баклофена (10<sup>-4</sup> М) в объеме 200 нл осуществляли через стеклянную микроканюлю при помощи микрошприца по стереотаксическим координатам. Оценивали изменения паттерна внешнего дыхания, которое регистрировали методом спирографии.

Микроинъекции мусцимола в РТЯ приводили к выраженному угнетению легочной вентиляции. Данная ре-

акция вызывалась снижением частоты дыхания и дыхательного объема. При этом в изменения частоты дыхания большой вклад привносила отмечаемая с первых минут эксперимента пролонгация фазы вдоха, которая также способствовала уменьшению объемной скорости инспираторного потока. Введение в РТЯ баклофена также вызывало торможение дыхания. Однако, наблюдаемое ослабление вентиляции легких главным образом определялось уменьшением дыхательного объема и выраженным снижением объемной скорости вдоха. Закономерных изменений частоты дыхания на этом фоне не наблюдалось.

Результаты исследования указывают на участие ГАМКергической системы в регуляции дыхания на уровне РТЯ и служат функциональным доказательством наличия в данном ядре ГАМК<sub>А</sub> и ГАМК<sub>В</sub> рецепторов. Допустимо предполагать, что ГАМК<sub>А</sub> рецепторы представлены на нейронах РТЯ, участвующих в механизмах регуляции как частотных, так и объемных параметров внешнего дыхания, тогда как ГАМК<sub>В</sub> рецепторы, возможно, локализованы преимущественно на нейронах, влияющих на фазовую структуру дыхательного цикла.

### ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТИВНОГО ДЫХАНИЯ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Бяловский Ю. Ю.\*<sup>1</sup>, Ракитина И. С.

*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет  
им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань*

\*e-mail: b\_uu@mail.ru

Актуальность влияния резистивного дыхания на показатели гомеостаза связана с возникновением дополнительного респираторного сопротивления (ДРС) при использовании респираторов, дыхательных масок, противогазов. Целью исследования являлась оценка влияния разных величин ДРС на ряд показателей гомеостаза.

Участовали 78 здоровых человек обоего пола, в возрасте от 18 до 23 лет. Инспираторные резистивные нагрузки величиной 40, 60, 70 и 80 % P<sub>max</sub> предъявлялись в течение 5 минут. Венозная кровь забиралась до предъявления ДРС и после завершения его действия.

Резистивное дыхание с ДРС 40 % P<sub>max</sub> уменьшает уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повышает показатели антиокислительных систем (АОС). Показано, что спустя 5 минут после включения ДРС отмечалось уменьшение уровня свободных жирных кислот с  $0,57 \pm 0,03$  до  $0,42 \pm 0,01$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ); снижение активности гидроперекисей с  $1,49 \pm 0,03$  до  $1,12 \pm 0,01$  Е/мл ( $p < 0,001$ ); повышение суммарной антиокислительной активности плазмы крови с  $28,2 \pm 1,42$  до  $34,7 \pm 2,12$  % ( $p < 0,001$ ); увеличение активности каталаз плазмы с  $9,0 \pm 0,12$  до  $11,3 \pm 0,34$  мкат/л ( $p < 0,05$ ); снижение концентрации малонового диальдегида плазмы крови с  $4,37 \pm 0,12$  до  $3,9 \pm 0,07$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Такая динамика показателей АОС и ПОЛ отличается от изменений, описываемых во время острой гипоксии, для которых характерно повышение интенсивности ПОЛ (Steinbacher. Et al., 2017). В качестве вероятного механизма наблюдаемого эффекта ДРС, предполагается рефлекторная стимуляция резорбтивных процессов в сосудах легких, что приводит к активации метаболических функций в виде усиленного выхода из легочных сосудов активных метаболитов с антиокислительной активностью. Данное предположение основано на данных некоторых исследователей о том, что дополнительное сопротивление вдоху запускает баропривную гиперемия легких (Vassilakopoulos et al., 2016). В условиях резистивного дыхания увеличение антиокислительного потенциала можно оценивать как защитную реакцию организма, предупреждающую развитие окислительных процессов.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, позволяют рекомендовать использование умеренных величин ДРС для снижения ПОЛ и стимуляции АОС.

### ФЕНОМЕН НИЗКОЧАСТОТНОЙ ВАРИАбельНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАК ОТРАЖЕНИЕ СИНХРОНИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА У ЧЕЛОВЕКА

Гришин О. В.<sup>1,2\*</sup>, Гришин В. Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

<sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр Информационных и вычислительных технологий СО РАН, г. Новосибирск

\*e-mail: [doctorgrishin@yandex.ru](mailto:doctorgrishin@yandex.ru)

**Введение.** Система транспорта кислорода (СТК) объединяет внешнее дыхание, кровообращение, систему эритронов и тканевое дыхание в митохондриях. В отдельных звеньях установлены медленно волновые колебания.

**Методы исследования.** Проведен мониторинг функциональных показателей системы внешнего дыхания и кровообращения в покое (60 мин) и при физической нагрузке (30 мин) с целью определения вариабельности в низкочастотном диапазоне (very flow frequency – VLF) с периодом 50-300 сек. Обследованы здоровые добровольцы (9 человек) в возрасте 26-58 лет. Методы исследования: “breath-by-breath” (метабологафа Ultima PFX), капнография, пневмография, ЭКГ. Анализировались показатели: скорость потребления кислорода, скорость выделения углекислого газа, дыхательный объем; частота дыхания, длительность R-R интервалов.

**Результаты.** Независимо от метода мониторинга наблюдается совпадение частотных характеристик VLF вариабельности показателей легочной вентиляции, газообмена и сердечного ритма. Совпадение частотных характери-

стик не зависело и от способа анализа данных. Методом динамической визуализации установлен факт синхронного изменения спектров параметров дыхания и кровообращения, методом кросс-корреляционного анализа определена абсолютная величина фазового сдвига колебаний между ключевыми параметрами дыхания и сердечного ритма, равный в среднем 52 секундам. При физической нагрузке, когда интенсивности обмена увеличилась в три раза, вариабельность всех параметров оставалась в том же диапазоне, что было в покое. В то же время при нагрузке наблюдается однонаправленное достоверное увеличение значений частотных характеристик по всем показателям на 28-63 %.

**Заключение.** Подтвержден феномен низкочастотных колебаний показателей внешнего дыхания и кровообращения. Сохранение периодичности колебаний при нагрузке позволяет предполагать, что наблюдаемый феномен является отражением синхронизации звеньев системы транспорта кислорода.

### ВКЛАД ОЗОНА И ГАЗОВЫХ МЕССЕНДЖЕРОВ В АДАПТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ГИПОКСИИ

Зинчук В. В.\*, Билецкая Е. С., Володина А. А.

*Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь*

\*e-mail: zinchuk@grsmu.by

Газовые мессенджеры (монооксид азота и сероводород) участвует в модификации кислородтранспортной функции крови, что достигается через различные механизмы: образование различных дериватов гемоглобина (сульфгемоглобин), модулирование внутриэритроцитарной системы формирования кислородсвязывающих свойств крови, а также опосредовано через системные механизмы формирования функциональных свойств гемоглобина. Нарушения кислородтранспортной функции крови может способствовать потери согласованности функционирования антиоксидантной системы, вызывая прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс и развитие окислительного стресса.

Цель данного исследования – изучить вклад газового мессенджера сероводорода в эффект озона на адаптивные процессы при гипоксии. Использовались озон (концентрация 6 мг/л) и препараты, влияющие на синтез сероводорода (пропаргилглицин, гидросульфид натрия и его комбинация с нитроглицерином) в одной серии, а в другой осуществляли предварительную обработку дезоксигенирующей газовой смесью (5,5 % CO<sub>2</sub>; 94,5 % N<sub>2</sub>). Применение ингибитора синтеза сероводорода пропаргилглицина приводит к уменьшению эффекта озона на кислородтранспортную функцию крови (снижение рO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, р50). При добавлении гидросульфида натрия не усиливается воздействие этого газа на данные параметры, но в его комбинации с нитроглицерином увеличивается влияние озона на кислородтранспортную функцию крови. Пропаргилглицин в условиях действия озона приводит к уменьшению уровня нитрат/нитритов, а гидросульфид натрия увеличивает их концентрацию. Комбинация гидросульфида натрия и нитроглицерина способствует росту сероводорода в плазме крови. Предварительная обработка крови дезоксигенирующей газовой смесью уменьшает влияние озона на кислородтранспортную функцию крови, что проявляется в снижении рO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, р50 в сравнении с группой, в которую вводили только озон. Введение нитроглицерина препятствует проявлению данного эффекта, а гидросульфид натрия подобного действия не оказывает.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют сложную природу синергичного взаимодействия таких газовых мессенджеров, как монооксид азота и сероводород имеющих значение для модификации кислородтранспортной функции крови при действии озона.

*Работа выполнена в рамках проекта № 30-24/549-21.*

### СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ КАК БИОМАРКЕРЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Зубарева Т. С.<sup>1,3</sup>, Крылова Ю. С.<sup>1</sup>, Миронова Е. С.<sup>1,3</sup>, Дохов М. А.<sup>1</sup>, Дробинцева А. О.<sup>1</sup>,  
Леонтьева Д. О.<sup>1,3</sup>, Зубарева А. С.<sup>1,3</sup>, Кветной И. М.<sup>1,2</sup>, Яблонский П. К.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ СПбНИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, г. Санкт-Петербург

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

<sup>3</sup>АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», г. Санкт-Петербург

e-mail: molpathol@bk.ru

Изучение рецепторного профиля дыхательной системы значимо для понимания механизмов регуляции на молекулярном уровне, углубления теоретических знаний и представлений о клеточных и молекулярных механизмах патогенеза заболеваний, принципах и возможностях эффективной диагностики, основанных на применении современных биомедицинских технологий, оптимальной целенаправленной персонализированной тактики лечения.

В структуру патологии легких входит большое количество заболеваний с разной этиологией и механизмами развития, но все они сопряжены с развитием склеротических, фиброзирующих процессов. Процессы развития грубоволокнистой соединительной ткани происходят по общим закономерностям с вовлечением стромы органа, сосудов и ремоделированием матрикса.

Диффузная нейроэндокринная система в легких представлена клетками, которые выделяя регуляторные пептиды, оказывают прямое влияние на резидентные иммунокомпетентные клетки.

Особый интерес в отношении нормальных физиологических процессов и механизмы патологии дыхательной системы представляют нейроэпителиальные тельца (НЭТ), как полифункциональные клеточные образования нейроиммуноэндокринного генеза. И телоциты (ТЦ), имеющие тесные связи с фибробластами, гладкомышечными, эн-

дотелиальными, иммунореактивными, стволовыми клетками и нервными окончаниями, что предполагает роль ТЦ в механической поддержке, иммунном надзоре, межклеточной коммуникации и сигнальных взаимодействиях.

Верификацию экспрессии сигнальных молекул проводили методом ИГХ на образцах легочной ткани, полученных при операциях. Идентификацию молекулярных структур, интегрированных в клеточных органеллах с сохранением патоморфологических особенностей, регистрировали методом микроскопии с дальнейшей морфометрией относительной площади экспрессии.

В комплексном исследовании изучали экспрессию маркеров соединительной ткани (Collagen I, Collagen IV, Caldesmon, CD-44, CD-51, CD54, CD68, Connexin 37, Connexin 43, TIMP1), маркеров для оценки вклада механизмов нервной регуляции (PGP9,5; Bombesin, NGF -фактор роста нервов), маркеров, позволяющих оценить вклад иммунной системы (IL-1, 2, 8; CD34, CD83, Toll –рецепторы), а также ряда гормонов и их рецепторов (VIP, Bombesin, Serotonin, рецепторы к мелатонину 1A и 1B, рецепторы к витамину D).

Сигнальные молекулы нейроиммуноэндокринных взаимодействий в тканях дыхательной системы являются интегральными маркерами межклеточных коммуникаций, что позволяет значительно увеличить доказательный уровень механизмов патогенеза, моделей онкогенеза и гипотез старения.

### **НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА СТАДИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПО ДИНАМИКЕ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ ЧЕЛОВЕКА**

Озеров Д. С.\* , Лашуков П. В., Грабеклис И. А., Печников А. А. Мухамедиева Л. Н.

*Институт медико-биологических проблем РАН, г. Москва*

\*e-mail: [ozerov@imbp.ru](mailto:ozerov@imbp.ru)

Для диагностики фаз физиологической адаптации человека к воздействию неблагоприятных факторов среды обитания применен концептуально новый подход, основанный на анализе динамики низкомолекулярных метаболитов липопероксидации (ПОЛ) в выдыхаемом воздухе (ВВ) здорового человека с использованием неинвазивной, биосенсорной технологии раннего обнаружения метаболических сдвигов и оценки напряженности адаптационных процессов. Репрезентативность результатов подтверждалась анализом 25 000 концентраций продуктов ПОЛ в 300 пробах ВВ в период физиологической адаптации к моделируемой невесомости: 21-суточное воздействие антиортостатической гипокинезии и 7-суточное воздействие «сухой» иммерсии. Обследовано 20 практически здоровых мужчин в возрасте 21-38 лет. Отбор проб ВВ проводили с использованием дыхательной маски «ReCIVA». Концентрирование проб на трубках «Markes» (УК) с сорбентом «Тепак ТА» и «Tenax/Carboxene». Анализ проб с использованием газового хроматографа-масс-спектрометра (Agilent Technologies, США).

Показана сопоставимость динамики детектируемых биомаркеров ПОЛ в ВВ и фаз развития физиологической адаптации организма при воздействии моделируемой невесомости. Стадия «напряжения» перекисного гомеостаза соответствовала первым 2-7 суткам воздействия и сопровождалась увеличением ( $p < 0,05$ ) установленных биомаркеров в ВВ. Реализация резистентности адаптационных процессов и обратимости наблюдаемых сдвигов характеризовалась снижением ( $p < 0,05$ ) концентраций детектируемых биомаркеров к 10-14 суткам. Повторная активация ПОЛ наблюдалась на 21 сутки и связана с реакцией «ожидания» обследуемыми окончания эксперимента и/или развитием структурного функционального следа активности окислительных процессов с сохранением концентраций биомаркеров выше фоновых значений в восстановительном периоде.

Валидация адаптационной динамики биомаркеров проводилась с применением нейросетевых технологий. Разработка и обучение нейросети реализовывалась методами машинного обучения в среде TensorFlow (кластеризация, классификация, снижение размерности и предиктивные функции). Показано, что разработанная нейросеть позволяет оценивать и прогнозировать фазы физиологической адаптации, сопровождающиеся характерным изменением профиля биомаркеров в ВВ человека. Установлены индивидуальные особенности динамики летучих органических соединений, указывающие на различие адаптационных возможностей и функционального состояния обследованных.

*Работа выполнена в рамках базовой темы Российской академии наук № 64.1.*

### **ИНСПИРАТОРНО-ТОРМОЗЯЩИЙ РЕФЛЕКС ГЕРИНГА-БРЕЙЕРА ОСЛАБЕВАЕТ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА АНЕСТЕЗИРОВАННЫХ КРЫСАХ**

Туманова Т. С.<sup>1,2\*</sup>

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

<sup>2</sup>*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: [tumanovats@infran.ru](mailto:tumanovats@infran.ru)

Бактериальный липополисахарид (ЛПС), представляет собой компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий, который в незначительных количествах постоянно присутствует в плазме крови. Повышение системного уровня ЛПС при эндотоксинемии приводит к нарушениям автономных функций, в том числе функции дыхания (Goossens et al., 2022). Установлено, что одной из причин этих нарушений является то, что ЛПС инициирует массо-

вую продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей (ФНО). Провоспалительные цитокины, помимо прямого действия на внутренние органы, могут оказывать влияние на центральную нервную систему (Stone et al., 2022). Целью настоящего исследования стала экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой нарушение функции дыхания в условиях эндотоксинемии может быть, в том числе, следствием изменения чувствительности рефлекторных механизмов, контролирующих эту функцию. Одним из таких механизмов является инспираторно-гормозящий рефлекс Геринга-Брейера (ИТР). Для достижения цели исследования состояние эндотоксинемии моделировали путём внутривенного введения растворов, содержащих ЛПС и ФНО крысам, анестезированным уретаном (1,6 г/кг в/б). Всего было использовано 39 крыссамцов линии Wistar, предоставленных ЦКП «Биоколлекция» ИФ РАН. В ходе экспериментов непрерывно регистрировали пневмотахограмму и электрическую активность диафрагмы; определяли параметры внешнего дыхания, а также периодически тестировали ИТР методом функциональной ваготомии (Aleksandrova et al., 2010). В первой, контрольной, серии животным вводили физраствор; во второй серии физраствор содержал ЛПС (7 мг/кг); в третьей серии вводили ФНО (10 мкг), в четвертой серии введение ФНО сочеталось с введением диклофенака (0,5 мкг), неспецифического блокатора циклооксигеназы-2. В контрольной серии экспериментов не было обнаружено статистически значимых изменений параметров дыхания и силы ИТР. Введение ЛПС приводило к росту дыхательного объёма, вентиляции и ослаблению ИТР. Аналогичные эффекты наблюдали при введении ФНО, причём диклофенак устранял их. Таким образом, было установлено, что в условиях, моделирующих состояние эндотоксинемии, происходит ослабление одного из рефлекторных механизмов, контролирующих систему дыхания, причём вероятным конечным звеном, реализующим этот эффект, является запуск реакций арахидонового каскада и усиленный синтез простагландинов. Полученные результаты подтвердили выдвинутую гипотезу.

*Финансовая поддержка: Государственная программа «Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства» Тема 64.1 (0134-2019-0001) «Раскрытие механизмов взаимодействия молекулярно-клеточных и системных регуляций внутренних органов».*

## **Сателлитный симпозиум. Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта – 2**

*(Симпозиум проводится при поддержке НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология – персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” из средств гранта в форме субсидии по соглашению № 075-15-2022-291 от 15.04.2022 г).*

### **МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ**

Бондарко В. М. \*, Данилова М. В., Солнушкин С. Д., Чихман В. Н.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: vmbond@gmail.com

Восприятие зрительных объектов зависит от многих параметров, в том числе от контекста, что приводит к возникновению многочисленных зрительных иллюзий. Мы исследовали оценку размера в модифицированных иллюзиях Оппель-Кундта и Эббингхауза, которые дополнили изучением механизмов оценки размера изображений разной формы и их сегментации. В качестве нейрофизиологического механизма, осуществляющего обработку изображений, рассмотрели модель модулей (Глезер 1983), разработанную на основе данных электрофизиологических исследований рецептивных полей нейронов стриарной коры и осуществляющую пространственно-частотную фильтрацию изображений в локальных участках поля зрения с помощью конечного набора фильтров.

Проведены психофизические эксперименты по выравниванию размера изображений разной формы (косых и прямых крестов) в зависимости от расстояния между ними, дополненные экспериментами по их сегментации. Оценка размера осуществили также в экспериментах с иллюзией Оппель-Кундта в зависимости от числа линий в изображениях и с иллюзией Эббингхауза, в которой дополнительными изображениями для оцениваемой центральной окружности были окружности другого диаметра или линии. Выполнили математическое моделирование на основе полученных результатов.

Получили, что оценка размера зависела от расстояния между изображениями и их формы и связана с их сегментацией. Изображения разной формы кажутся равными по размеру, если модули, оптимально описывающие изображения, имеют одинаковый размер. В экспериментах по сегментации показали, что изображения воспринимаются как два отдельных при достижении определенного расстояния между ними, также зависящего от их размера и формы. При малых размерах расстояния согласованы с оптической функцией рассеяния и размером самых высокочастотных рецептивных полей (нейронов первичной зрительной коры), при больших – с размерами модулей, оптимально описывающих изображения с максимальным сохранением энергии у изображений при ограниченном числе фильтров. Сегментация происходит при окружении изображений однородным полем такого размера, чтобы соседние изобра-



жения оказывались вне пределов модуля. Результаты подтверждены данными по изучению иллюзии Оппель-Кундта и Эббингхауза. Таким образом, модель модулей может аппроксимировать механизм, осуществляющий оценку размера изображений и их сегментацию. Дополнительным аргументом в пользу высказанных предположений может служить согласованность экспериментальных данных с композицией отдельных произведений живописи.

*Финансовая поддержка: Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП «Научно-технологическое развитие Российской Федерации» (2019-2030), тема 0134-2019-0006.*

## **КРОСС-МОДАЛЬНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРИ ОПОЗНАВАНИИ ЗРИТЕЛЬНЫХ И СЛУХОВЫХ СИГНАЛОВ**

Гласман К. Ф.<sup>1\*</sup>, Гриненко Е. Н.<sup>1</sup>, Дегтярев Т. С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ», г. Санкт-Петербург*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: kfglasman@etu.ru

Современный мир – это мир медиа, или расширяющейся системы массовых медиакommunikаций. Информация, передаваемая в медиасистемах, представляет собой мультимедийные сообщения, основными компонентами которых являются изображение и звук. При проектировании медиасистем и оптимизации их параметров необходим критерий качества впечатления, получаемого человеком, функционально связанный с характеристиками разрабатываемых систем. Определение оптимальных значений параметров каналов видео и звуковых данных обычно решается раздельно для изображения и звука, хотя давно известно, что оценки качества воспроизведения изображения и звука в мультимедийных программах не являются независимыми. Создание моделей интегрального качества впечатления, основанных на результатах исследования кросс-модального взаимодействия при опознавании зрительных и слуховых сигналов, является актуальной задачей.

Авторами был предложен новый подход к оптимизации параметров медиасистем, основанный на интегральной оценке качества впечатления и учитывающий феномен межсенсорного взаимодействия при восприятии аудиовизуальных программ. Было изучено кросс-модальное взаимодействие при оценке качества впечатления в системах цифрового телевидения с компрессией данных. Исследование было выполнено для программ разных жанров и разного содержания. Получены количественные оценки обменных соотношений между аудиальной и визуальной модальностями и раскрыты закономерности взаимозависимости восприятия аудио- и видеoinформации, для которых было ранее известно только качественное описание.

Дальнейшая работа связана с разработкой более совершенных функциональных моделей целостного восприятия человеком аудиовизуальной информации, основанных на результатах экспериментов по исследованию кросс-модального взаимодействия при опознавании зрительных и слуховых сигналов в пороговых условиях наблюдения и прослушивания. Было показано, что один из компонентов (изображение или звук) изменяет субъективное ощущение, формируемое другим компонентом, и информация, полученная в рамках одной сенсорной модальности (визуальной или аудиальной), влияет на восприятие информации, полученной в рамках другой сенсорной модальности.

Полученные результаты будут использованы при разработке критериев оптимизации для новых медиасистем, включая системы виртуальной и дополненной реальности, а также системы виртуального производства на съемочной площадке.

## **ФМРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КОНСТРУКТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СОБЕСЕДНИКОВ В ПРОЦЕССЕ СОВМЕСТНОГО ПОИСКА ЦЕЛИ**

Жукова О. В.<sup>1\*</sup>, Васильев П. П.<sup>1</sup>, Князева М. В.<sup>1</sup>, Шелепин Ю. Е., Фокин В. А.<sup>2</sup>, Ефимцев А. Ю.<sup>2</sup>, Труфанов Г. Е.<sup>2</sup>, Соколов А. Ф.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>*ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: volgazhukova@gmail.com

**Введение.** Методом функциональной магнитной-резонансной томографии исследовали обработку информации о конструктивном взаимодействии в условиях целенаправленной деятельности лицом к лицу в нейронных сетях головного мозга человека.

**Методы исследования.** Разработали методику в парадигме фМРТ-гиперсканирования. В соответствии со спецификой проведения фМРТ-исследования синтезировали четыре фазы стимуляции. В первой фазе, игроки смотрели на лицо друг друга (инструкция – просто смотреть). Во второй фазе стимуляции партнеры играли в игру (партнер 2 подсказывал, где находится цель, а партнер 1 – искал цель, ориентируясь на подсказку); в третьей фазе (ведущий игрок не подсказывал своему партнеру, где находится цель, а ведомый игрок искал цель самостоятельно). В четвертой фазе инструкция была точно такой же, как в третьей фазе, но поиск цели проходил на однородном черном фоне (лицо ведущего игрока не предьявлялось).

**Результаты исследования.** Увеличение количества активированных вокселей показано в областях теменной (пик активации находится в ВА40, ВА7), премоторной (ВА6), фронтальной (ВА24, 32, ВА13), нижнефронтальной и височной (нижняя стенка верхней височной борозды) коры головного мозга. Необходимо отметить, что выявленные зоны активно участвуют на разных этапах невербальной коммуникации, в описании пространственных отношений (элементов лица), отношении и положении в пространстве между людьми, в привлечении внимания и в принятии решений. Активация в теменных отделах головного мозга играет ключевую роль в наших условиях социального взаимодействия. Было бы заманчиво связать это со спецификой теменной коры в выполняемой задаче, а именно локализации цели. Однако большие разбросы этих данных могут определяться различным положением зон теменной коры относительно расположения регистрирующих электродов у разных испытуемых. Решение этой проблемы идет на основе сочетания различных методов анатомической МРТ, фМРТ и 64 канальной ЭЭГ и когнитивных вызванных потенциалов.

**Заключение.** В целом, результаты фМРТ-анализа показали сложную структуру социального взаимодействия. Активность элементов крупномасштабной нейронной сети, обеспечивающих распознавание лиц, определяется самой задачей – инструкцией, которую выполняет испытуемый (игра с человеком или с компьютером) и зрительными динамическими стимулами.

*Финансовая поддержка: грант РЦНИ № 21-515-52004 МНТ\_а: «Исследование активности мозга при невербальном общении между носителями разных языков: русским и китайским»*

## **РЕКОНСТРУКЦИЯ ПОЛУКОНТУРНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ**

Кулешов С. В.\*, Зайцева А. А., Аксенов А. Ю., Шальнев И. О.

*Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: kuleshov@iias.spb.su

Специалисты в области физиологии и нейротехнологий давно занимаются проблемой взаимосвязи фрагментированности контурных изображений и психофизических порогов распознавания объектов, представленных неполными контурами (Шелепин и соавт., 2015). Контурные изображения известных популярных объектов модифицируются путем поэтапного удаления фрагментов и затем последовательно предъявляются испытуемому, постепенно формируя полный контур для определения максимального уровня модификации изображений, при которых еще происходит узнавание фигур.

Задачей предлагаемого исследования является воспроизведение подобного эффекта узнавания путем реконструкции полуконтурных изображений с использованием нейросетевых технологий. В общем случае, визуальные объекты состоят из фрагментов, которые, составляя сложные пространственные структуры, формируют целостное изображение. В рамках исследования будем считать, что контурная фигура – это расположенные рядом группы пикселей на изображении, относящиеся к тому или иному визуальному объекту. Для решения задачи реконструкции изображений, обладающих связанной пространственной структурой, одной из наиболее перспективных является архитектура нейросетевых сверточных автокодировщиков, обеспечивающих выполнение иерархического анализа пространственных составляющих исходного изображения. При этом формируется набор карт, содержащих значимые признаки исходного изображения, а затем на основе этих карт признаков автокодировщик способен восстанавливать целостную структуру некоторого типа (Kavukcuoglu et al., 2010). Для исследования был выбран глубокий сверточный автокодировщик, состоящий из двух частей – энкодера и декодера. Эксперимент проводился с использованием искусственной нейросети, обученной на датасете из 2000 наборов изображений, состоящих из пар: исходное контурное изображение; автоматически сформированное полуконтурное изображение (при помощи алгоритма удаления части штрихов).

Результаты экспериментов показали, что в ряде случаев восстановленное изображение не уступает в изобразительности оригиналу. Дальнейшие исследования будут направлены на определение влияния типа и архитектуры автокодировщика на восстановление изображений, а также оценку характеристик полученного метода.

*Финансовая поддержка: государственное задание на 2023 г. № FFZF-2022-0005.*

## **ВЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА И ПАМЯТЬ НЕЙРОНОВ**

Осипов В. Ю.\*

*Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: osipov\_vasily@mail.ru

На нейронные сети возлагают большие надежды в части возможного прорыва в области искусственного интеллекта. Уже получен ряд важных результатов по интеллектуальной нейросетевой обработке разнородной информации. В частности, эти результаты относятся к переводу текстов с одного языка на другой, анализу и синтезу устной и письменной речи, распознаванию лиц, эмоций, других статических и динамических образов и к другим приложениям. Идет активное развитие технологий малогабаритной и энергоэффективной реализации больших нейронных

сетей. Однако интеллектуальные возможности нейросетевых систем, построенных на известных моделях нейронов и синапсов, остаются существенно ограниченными. Применяемые в настоящее время традиционные модели импульсных нейронов не позволяют устранять ошибки, связанные с корреляцией обрабатываемых сигналов, и не обеспечивают широких возможностей по ассоциативному запоминанию и извлечению информации из памяти. Эти модели просты, но во многом не учитывают важные свойства биологических нейронов. В последнее время стали обращать внимание на то, что биологические нейроны могут обладать векторными свойствами, а также большой внутренней памятью. С учетом этого предложено несколько моделей векторных нейронов и сетей на их основе, позволяющих снять ряд ограничений, свойственных традиционным скалярным нейронам. Одной из ранних моделей выступает стекольная модель Поттса (Kanter, 1988). Известен параметрический нейрон (Kryzhanovskii, Litinskii, 2003), обладающий кубической нелинейностью. В (He et al, 2021) предложена модель векторного нейрона с новой функцией активации. К недостаткам известных моделей векторных нейронов относятся следующие. Не раскрыты механизмы, позволяющие провести аналогию со свойствами биологических нейронов. Открытыми остаются вопросы о предельной памяти нейронных сетей на основе этих нейронов и аспекты аппаратной реализации.

Предлагается новая математическая модель векторного нейрона, имеющая более выраженную аналогию с биологическими нейронами. Полагается, что состояния выходов нейрона зависят от пространственно-энергетических характеристик входных сигналов и его внутренней памяти. Приводится выражение для предельного объема нейросетевой памяти. Утверждается, что внутренняя память нейронов может многократно превышать память на его синапсах. Раскрываются новые решения по аппаратной реализации векторных нейронов и нейронных сетей на их основе.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-19-20081 и Санкт-Петербургского научного фонда.*

### **ВЛИЯНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА НА ВЫПОЛНЕНИЕ И ТОРМОЖЕНИЕ ПРОИЗВОЛЬНЫХ САККАДИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ ГЛАЗ**

Рамендик Д. М.<sup>1\*</sup>, Славуцкая М. В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», биологический факультет, г. Москва*

<sup>2</sup>*Федеральное Государственное бюджетное научное учреждение «Центр психического здоровья», г. Москва*

\*e-mail: dina@ramendik.ru

Саккадические движения глаз, с помощью которых происходит перемещение взора, непосредственно включены в произвольные и непроизвольные когнитивные процессы (Барабанщиков, Жегалло, 2014).

Целью работы было исследование связей произвольного выполнения или торможения движений глаз с индивидуально особенностями здоровых людей.

Использовалась саккадическая схемы «Go/Nogo». Испытуемому в затемненной камере демонстрировали центральный фиксационный стимул, затем сигнальный стимул (СС), который указывал на пространственное расположение целевого (ЦС) (с вероятностью 50 %): «Nogo» (крестик) – не перемещать глаза, «Go» – (кружок) совершать саккады к ЦС или антисаккады в симметричную точку зрительного пространства (в 2 отдельных сериях). Анализировали правильность выполнения движения или его торможения в соответствии с инструкцией, а также латентный период (ЛП) движений глаз. В экспериментах участвовали 20 здоровых праворуких мужчин 18-26 лет. До эксперимента каждый проходил психологические тесты-опросники «Большая пятерка личностных черт» и «Склонность к риску». Статистический анализ данных проводили с помощью программы STADIA 8.0/prof.

87 % реакций на «Go» стимулы были правильными. Их ЛП варьировал в диапазоне 128-600 мс. 13 % реакций на «Go» стимулы были ошибочными, а в 17,9 % случаев совершались саккады на тормозный «Nogo» стимул. Величины медиан ЛП ошибочных саккад на «Go» и «Nogo» стимулы не различались ( $274 \pm 35$  мс), но были меньше ЛП правильных саккад ( $442 \pm 68$  мс), (различия значимы по критерию Вилкоксона  $W=85$ ,  $p < 0,0002$ ).

Индивидуальные величины количества ошибок и ЛП коррелировали с показателями психологических тестов (коэффициент корреляции по Спирмену  $r \geq 0.5$ ,  $p \leq 0.02$ ). При ЦС справа количество ошибок было больше у людей с высоким показателем «Нейротизма» (положительная корреляция), а также низкими показателями «Экстраверсии» и «Склонности к риску» (отрицательная корреляция), т. е. у вероятных меланхоликов (Русалов, 2012). При ЦС слева количество ошибочных антисаккад и движений при «Nogo» увеличивалось при низкой «Склонности к сотрудничеству»; количество ошибочных саккад росло при низкой «Добросовестности». Независимо от положения ЦС люди, с низким показателем «Нейротизма» и высоким показателем «Экстраверсией» (сангвиники) имели более длительные ЛП саккад и короткие ЛП антисаккад.

Таким образом, правильность и быстрота выполнения произвольных движений глаз зависели от показателей темперамента и отношения к эксперименту.

## ДИССИПАТИВНЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ СОЛИТОНЫ В КОДИРОВАНИИ И ПЕРЕДАЧЕ ИНФОРМАЦИИ

Розанов Н. Н.\*

*Физико-технический институт им. А. Ф. Иоффе РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: nnrosanov@mail.ru

Диссипативные оптические солитоны представляют собой стабильные или долгоживущие «сгустки» света в однородной нелинейной среде, движущиеся, но локализованные (не расплывающиеся) вследствие динамического баланса притока и оттока энергии. Нелинейность отклика на внешние воздействия и диссипативность служат важнейшими факторами существования таких солитонов. Важно, что они «калиброваны», обладают богатой внутренней структурой и эффективно взаимодействуют друг с другом, образуя сложные комплексы с нетривиальной динамикой.

Для кодирования и передачи информации оптическими солитонами, наряду с разделением каналов передачи по несущей частоте, возникают такие дополнительные факторы, как поперечная распределенность широкоапертурных оптических систем, позволяющая параллельно передавать информацию по многим каналам, и возможность кодирования информации особенностями (сингулярностями) волнового фронта излучения и состояния поляризации. В последнее время внимание исследователей привлекает возможность топологической защищенности передаваемой информации от внешних воздействий. Моделирование процесса прохождения диссипативных солитонов в каналах связи позволит развить новое направление и в изучении передачи сигналов в нейронных сетях.

В докладе рассматриваются диссипативные оптические солитоны, обладающие указанными сингулярностями. При фиксированной, например, линейной поляризации излучения сингулярности возникают в виде дислокаций волнового фронта. В поперечном сечении системы в центре дислокации интенсивность обращается в нуль, а при обходе центра по замкнутому контуру фаза излучения набегает на величину  $2\pi m$ , где  $m$  – целочисленный топологический заряд. В общем случае состояние поляризации в разных точках поперечного сечения различно. Поляризационные сингулярности имеют место, помимо точек с нулевой интенсивностью, в точках или линиях, на которых поляризация чисто круговая или чисто линейная. Эти сингулярности характеризуются полуцелым индексом Пуанкаре, равным углу поворота главной оси поляризационного эллипса при обходе сингулярности по контуру, деленному на  $2\pi$ . Мы показываем, что топологическая защищенность записываемой указанным образом информации сохраняется только в ограниченном диапазоне изменения параметров системы. При выходе же параметров из этой области наблюдается изменение типа топологического солитона или даже происходит его коллапс (уничтожение). Потенциально более перспективны для указанных приложений многомерные (трехмерные) диссипативные лазерные солитоны, формируемые в среде с лазерным усилением и нелинейным (насыщающимся) поглощением.

*Текущие исследования многомерных диссипативных оптических солитонов поддержаны грантом Российского научного фонда № 23-12-00012.*

## СЕРЫЕ ВОРОНЫ СПОСОБНЫ ИЗГОТАВЛИВАТЬ ОБЪЕКТЫ В СООТВЕТСТВИИ С ПРЕДСТАВЛЕНИЕМ О ХАРАКТЕРИСТИКАХ РАНЕЕ ПОДКРЕПЛЯЕМОГО СТИМУЛА

Смирнова А. А.\*, Булгакова Л. Р.

*Биологический факультет Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, г. Москва*

\*e-mail: annsmir1@gmail.com

Новокаледонские вороны (*Corvus moneduloides*) в естественной среде обитания регулярно изготавливают орудия. Дизайн орудий в разных популяциях новокаледонских ворон несколько отличается, причем эти особенности поддерживаются и совершенствуются в череде поколений, что может свидетельствовать о наличии кумулятивной эволюции культурных традиций (Hunt, Gray, 2003). В этот процесс возможно вносит вклад способность формировать представление о том, как должно выглядеть готовое орудие. Недавно был предложен экспериментальный подход, показавший, что эти птицы действительно способны изготавливать объекты в соответствии с представлением о характеристиках ранее подкрепляемого стимула (Jelbert et al., 2018). Позднее (Laumer et al., 2021) такую же способность обнаружили у какаду Гоффина (*Cacatua goffiniana*).

Цель нашей работы – выяснить, способны ли серые вороны (*Corvus cornix*) изготавливать объекты в соответствии с представлением о цвете и размере ранее подкрепляемого стимула. У серых ворон, как и какаду, орудийная деятельность не входит в видоспецифический репертуар поведения, однако показано, что они справляются со сложными вариантами протоорудийных задач (Багоцкая и др., 2010).

Сначала мы обучили двух серых ворон помещать в щель в экране куски бумаги. На следующем этапе мы выясняли, могут ли они сами отрывать куски бумаги, которые можно поместить в щель, если им предоставить только большой лист бумаги. Обе вороны начали отрывать куски и помещать их в щель без дополнительного обучения.

Далее мы обучили ворон из четырех синих и четырех желтых кусков бумаги выбирать только куски синего цвета. В тесте им предъявляли два больших листа бумаги тех же цветов. Для предотвращения обучения птицы получали

корм только в 50 % тестовых проб и вне зависимости от цвета выбранных кусков. Обе птицы отрывали куски только от синего листа, но не от желтого.

Далее воронам предъявили большие и маленькие куски и обучили выбирать куски одного размера. В тесте им предоставили большой лист бумаги. Как и ранее, птицы получали корм только в 50 % тестовых проб и вне зависимости от размера изготовленных кусков бумаги. Затем обеих ворон обучили выбирать куски другого размера и вновь провели тест, в котором им предоставили большой лист. У обеих ворон площади кусков изготовленных после обучения выбору больших или маленьких достоверно отличались ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,003$ ).

Таким образом, серые вороны способны изготавливать объекты в соответствии с представлением о цвете и размере ранее подкрепляемого стимула.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-28-00364.*

## **РАСПОЗНАВАНИЕ ОБРАЗОВ: ДООБУЧЕНИЕ И НЕКОММУТАТИВНОСТЬ**

Соловьев Н. А.<sup>1\*</sup>, Морозов С. А.<sup>2</sup>, Павлов А. В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АНО «Промбезопасность – Северо-Запад», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>НИУ информационных технологий, механики и оптики, г. Санкт-Петербург

\*e-mail: solovyovnikita@mail.ru

Цель работы состояла в экспериментальном изучении особенностей процесса выбора в условиях неопределенности и его моделирование с использованием математического аппарата искусственных нейронных сетей. В докладе представлены результаты исследования процессов принятия решений при распознавании человеком фрагментированных изображений. Опыты проводились по методике Голлин-теста, с использованием фрагментированных изображений, предъявляемых испытуемым на экране монитора. Классическая версия Голлин-теста основана на предъявлении испытуемым изображений с нарастающим процентом заполнения контура и измерением порога распознавания в зависимости от степени заполнения контура. Одной из задач данной работы было исследование вероятности правильного распознавания изображения при разной последовательности предъявления изображений с разной степенью заполнения контура. Актуальность этой задачи связана с выявлением аналогий между квантовоподобным и нейросетевым подходом к решению задачи о классификации объектов. Для решения поставленной задачи была разработана модификация Голлин-теста с принудительным выбором, когда испытуемому предъявлялось фрагментированное изображение некоего объекта А, а вопрос ставился о соответствии фрагментированного изображения объекту А или гипотетическому объекту В.

В результате проведенной работы была построена базовая кривая распознавания изображений, демонстрирующая нарастание вероятности правильного распознавания изображения с 50 % до 100 % в диапазоне заполнения контура от 2 % до 12 %. Измерение латентного периода реакции на предъявляемое изображение показало его уменьшение с 8 сек до 2 сек в том же диапазоне заполнения контура. Для изучения влияния последовательности предъявления изображений на вероятность правильного распознавания испытуемым последовательно предъявлялись изображения с заполнением 8 % и 4 %. Оказалось, что вероятность правильного/неправильного ответа при заполнении 8 % изменяла вероятность распознавания изображения при 4 % относительно базовой кривой распознавания. Этот результат аналогичен феномену некоммутативности при разной последовательности предъявляемых вопросов, широко обсуждаемой в настоящее время в рамках квантовоподобной теории принятия решений. В нашей работе дано альтернативное объяснение данному эффекту в рамках нейросетевой модели, учитывающей дообучение нейросети при последовательных ответах. Получено хорошее согласие экспериментальных данных с результатами численного моделирования на основании модели Кохонена.

*Финансовая поддержка: работа финансировалась АНО «Промбезопасность – Северо-Запад».*

## **ЛАБИРИНТ ТРАНСФОРМЕР – НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ КОГНИТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Филатова Е. В.<sup>1\*</sup>, Громова Г. Е.<sup>1,2</sup>, Антонова И. В.<sup>1</sup>, Завьялов В. А.<sup>2</sup>, Егоров А. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,

г. Санкт-Петербург

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

\*e-mail: filena17@gmail.com

Лабиринтные методики являются одним из самых распространенных инструментов для исследования когнитивных аспектов у лабораторных животных. Несмотря на разнообразие, все они обладают рядом тех или иных ограничений. Преимуществом нового лабиринта трансформера (Патент РФ № 2789575) является возможность исследования различных пространственных задач в пределах одного лабиринта. Лабиринт имеет модульную конструкцию, которая позволяет быстро менять задания. Разработаны протоколы для использования лабиринта в трех вариантах различных задач: 1). Поиск подкрепления с использованием указателей. В этом случае животное использует толь-

ко внешние сигналы, без каких-либо ориентиров и запоминания пути (работа по условному сигналу), 2). Задача на запоминание маршрута – эгоцентрическая навигация без какой-либо карты или подсказок и 3). Задача аллоцентрической навигации на основе ориентиров и окружающей среды. Особенность лабиринта в том, что протокол обучения исключает возможность использования животным одновременно нескольких стратегий, что позволяет исследовать отдельные механизмы. Проведено сравнительное исследование обучения крыс линии Вистар и крыс-гетерозигот по нокауту гена дофаминового транспортера DAT двум задачам: работе по указателю и задаче запоминания маршрута. Обнаружено, что все крысы обучились обоим задачам. В динамике обучения обоим задачам крысы гетерозиготы демонстрируют значимо более низкие темпы, дольше проявляют непродуктивное поведение. В итоговом тесте, процент выполнения задачи поиска подкрепления по указателям, без единой ошибки, значимо выше у крыс линии Вистар. При снижении критерия, до допуска одной ошибки, процент успешности выполнения не отличается в двух группах. В задаче на запоминание маршрута, наоборот, отличий в проценте безошибочного выполнения не наблюдается, а процент успешности при снижении критерия до одной ошибки, значимо выше у крыс гетерозигот. Предполагается, что новый лабиринт трансформер может стать качественным инструментом для когнитивных исследований.

*Финансовая поддержка: государственное задание ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00, грант № 94030300.*

### **ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОППОНЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ РАЗЛИЧНЫМИ ОБЛАСТЯМИ МОЗГА У ОБЕЗЬЯН МАКАК-РЕЗУСОВ**

Хараузов А. К. \*, Иванова Л. Е., Подвигина Д. Н.

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург*

\*e-mail: harauzov@gmail.com

В томографических исследованиях на человеке ранее мы показали, что по мере усложнения задачи, общий объем активированных областей мозга увеличивается пропорционально общему объему областей мозга, снизивших свою активность. Полученные данные трактовали исходя из гипотезы об автоматическом поддержании баланса между активированными и деактивированными областями, целью которого является экономия энергетических ресурсов мозга. Однако наши результаты могли быть обусловлены изменениями в венозном дренаже, как следствие увеличения метаболизма в областях мозга, ответственных за выполнение теста. Снять это возражение помогла бы регистрация электрической активности непосредственно в структурах мозга, демонстрирующих разнонаправленные изменения активности. Поскольку на человеке такие опыты затруднительны, целью данной работы было исследование оппонентных взаимодействий между различными областями мозга у обезьян макак-резусов.

На первом этапе методом фМРТ у трех обезьян были локализованы области мозга, вовлеченные в оппонентные взаимодействия. В ответ на вспышки света регистрировали увеличение потребления кислорода в первичной зрительной области (V1) и одновременно с этим регистрировали снижение потребления кислорода в поле 7 теменной коры и в зоне V5 срединной височной области. На втором этапе, двум обезьянам в обнаруженные области вживили микроэлектроды и проанализировали изменения мощности гамма-осцилляций (50-100 Гц) в потенциалах локального поля, отражающих суммарную мультисклеточную активность нейронов, в ответ на вспышки света.

Частотно-временной анализ электрофизиологических данных показал, что в течение первых 100 мс зрительной стимуляции у животных развивался фазический всплеск активности в затылочной и в теменной коре. После чего, в обеих областях регистрировали разнонаправленные тонические ответы. В первичной зрительной коре активность продолжала превышать фоновый уровень, в то время как в теменной области наблюдали снижение активности, продолжающееся все время стимуляции.

Таким образом, мы получили прямое электрофизиологическое подтверждение, что в основе разнонаправленных изменений уровня потребления кислорода, наблюдаемых в фМРТ экспериментах, лежат оппонентные изменения нейронной активности. Поскольку увеличение активности в одних областях и снижение в других происходит практически одновременно, можно допустить, что поддержание баланса между различными областями мозга происходит на рефлекторном уровне, на основе выработанных в ходе эволюции алгоритмов.

**Сателлитный симпозиум. Механобиология и молекулярная патология мышц**

**РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ. ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ**

Белослудцева Н. В.<sup>1\*</sup>, Белослудцев К. Н.<sup>1,2</sup>, Миронова Г. Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пуцзино

<sup>2</sup>ФГБУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

\*e-mail: nata.imagination@gmail.com

Митохондрии являются пластичными органеллами, способными к динамическим изменениям своей морфологии и функционирования в ответ на изменения метаболической активности клетки. Митохондриальный гомеостаз необходим для поддержания нормального функционирования и выживания клеток, особенно таких энергозатратных, как нейроны и кардиомиоциты. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что нарушение структуры и функции митохондрий и сопутствующее развитие окислительного стресса может привести ко многим заболеваниям, включая такие социально-значимые как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и метаболические нарушения.

В работе обсуждаются жизненно важные митохондриальные гомеостатические процессы и их роль в патогенезе сахарного диабета, кардиомиопатии и заболевании двигательных нейронов. К ним относятся митохондриальный ионный (прежде всего, кальциевый) гомеостаз, митохондриальная динамика (процессы слияния и деления), митофагия, митохондриальный биогенез, синтез АТФ и редокс-баланс. Наши данные указывают на то, что применение подходов на основе регуляторов митохондриального ионного транспорта, кальций-зависимой белковой поры и окислительного стресса могут являться перспективными для коррекции патологий сердца и головного мозга, связанных с нарушениями митохондриального гомеостаза. Мы обнаружили, что нацеливание на компоненты митохондриальной поры и АТФ-зависимого калиевого канала с помощью фармакологических и метаболических средств (алиспоривира, дефлазакорта, уридина) может оказывать кардиопротекторное действие в моделях изопреналин-индуцированного повреждения и экспериментального диабета у животных (Belosludtseva et al., 2021; 2022).

Известно, что гибель мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) приводит к прогрессирующей мышечной атрофии и последующему параличу мускулатуры тела. Помимо накопленных данных, указывающих на важность нарушений в рибостазе и протеостазе при БАС, недавние исследования указывают на развитие дефектов в структуре и функциях митохондрий. Это сопровождается нарушением энергетического метаболизма, которое является распространенным и тяжелым симптомом БАС. В модели БАС на основе SOD1-трансгенных мышей (линия B6SJLTg(SOD1-G93A)d11Gur/J), мы провели комплексный анализ прогрессирования митохондриальной дисфункции в тканях головного мозга и скелетной мускулатуры животных по мере развития патологии. Полученные данные могут прояснить многофакторность патогенеза БАС.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 23-25-00286.*

**ПОВЫШЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ГИГАНТСКИХ МЫШЕЧНЫХ БЕЛКОВ В ПЕРИОД ГИБЕРНАЦИИ – ВАЖНАЯ СТРАТЕГИЯ ЗИМОСПЯЩИХ**

Вихлянцев И. М.<sup>1,2\*</sup>, Грицына Ю. В.<sup>1</sup>, Попова С. С.<sup>1</sup>, Михайлова Г. З.<sup>1</sup>, Бобылева Л. Г.<sup>1</sup>, Захарова Н. М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пуцзино

<sup>2</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, г. Казань

<sup>3</sup>Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Пуцзинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», г. Пуцзино

\*e-mail: ivanvikhlyantsev@gmail.com

Зимняя спячка (гибернация) – это совокупность поведенческих, физиологических, клеточных и молекулярных стратегий, позволяющих млекопитающим выживать в суровых условиях окружающей среды (Mohr et al., 2020). Исследования, проведенные в последние годы, выявили дифференциально экспрессирующиеся гены в мышцах зимоспящих, что свидетельствует о молекулярно-генетических механизмах, регулирующих сезонные изменения активности многих сигнальных путей, ответственных, в том числе, за синтез и протеолитическую деградацию мышечных белков (Mugahid et al., 2019). В данной работе исследованы сезонные изменения содержания мРНК двух гигантских мышечных белков титина и обскурина в трех скелетных мышцах (m. soleus, содержит преимущественно волокна, экспрессирующие «медленную» изоформу I ТЦМ; m. gastrocnemius, содержит преимущественно волокна, экспрессирующие «быстрые» изоформы II ТЦМ; m. longissimus dorsi, содержит оба типа волокон), а также в сердечной мышце у длиннохвостого суслика *Urocyon undulatus*. Эксперименты проводились на животных, находя-

щихся в состояниях: «летней» активности (май–июль, сезонный контроль); «осенней» активности (октябрь–первая половина ноября); гипотермии (декабрь–март); «зимней» активности (периодически повторяющиеся временные промежутки (не более суток) между периодами гипотермии). Количество животных для каждой группы –  $n = 5$ . Обнаружено увеличение содержания мРНК титина в 2.2–4.0 раза ( $p \leq 0.01$ ) и мРНК обскурина в 3–4 раза ( $p \leq 0.01$ ) в *m. gastrocnemius* и *m. longissimus dorsi* сусликов из групп спячка (гипотермия) и «зимняя» активность. В *m. soleus* длиннохвостого суслика содержание мРНК титина и обскурина было константным на протяжении всего годового цикла. В миокарде сусликов также не было выявлено сезонных изменений в содержании мРНК титина, однако содержание мРНК обскурина было повышено в 3.4–3.6 раза ( $p \leq 0.01$ ) в трех экспериментальных группах: «осенняя» активность, спячка, «зимняя» активность. Полученные результаты свидетельствуют об активации в период гибернационного сезона генов титина и обскурина – гигантских белков, участвующих в формировании и поддержании высокоупорядоченной структуры миофибрилл, целостности сарколеммы и мышцы в целом, а также играющих важную роль в регуляции процессов внутриклеточной сигнализации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-04-00204).*

### **НАРУШЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ В ХОДЕ МИОГЕНЕЗА ВЫЗЫВАЕТ НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ СИНДРОМЕ ДАНИГАНА АССОЦИИРОВАННОГО С МУТАЦИЕЙ LMNA-R482L**

Дмитриева Р. И.<sup>1,2\*</sup>, Иванова О. А.<sup>2</sup>, Игнатъева Е. В.<sup>1,2</sup>, Сорокина М. Ю.<sup>1,2</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», г. Санкт-Петербург

\*e-mail: renata.i.dmitrieva@gmail.com

Семейная частичная липодистрофия второго типа (синдром Даннигана) – редкое заболевание, сопровождающееся тяжелыми нарушениями метаболизма, вызванное мутациями в гене LMNA. Для синдрома Даннигана характерны осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и скелетной мускулатуры. Известно, что процессы дифференцировки и регенерации скелетной мускулатуры сопровождаются метаболическим репрограммированием; однако, молекулярные механизмы, лежащие в основе нарушений структуры и метаболизма мышечной ткани при этом заболевании, остаются неизученными. Для выявления этих механизмов мы использовали экспериментальную клеточную модель на основе линии миобластов мышцы C2C12. Для модификации генома миобластов применили трансдукцию лентивирусными векторами, несущими ламин А человека дикого типа (WT) и ламин с мутацией R482L, ассоциированной с синдром Даннигана. Миогенную дифференцировку полученных линий стимулировали с использованием стандартных методик. Секвенирование транскриптома проводили на разных этапах миогенеза. Анализ экспрессии генов, специфичных для каждой субпопуляции миобластов был выполнен с использованием технологии секвенирования РНК одиночных клеток (10X Genomics). Уровень АФК измеряли с использованием 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина. Клеточную биоэнергетику оценивали с использованием технологии SeaHorse. Уровни глутатиона (GSH) миобластах C2C12, экспрессирующих LMNA-WT и LMNA-R482L, измеряли с использованием системы Image ExFluorger и прижизненного красителя FreSHtracser. Нами было показано, что в миобластах LMNA-R482L был повышен уровень внутриклеточных АФК, что сопровождалось активацией глутатионовой системы антиоксидантной защиты. Метаболическое репрограммирование в ходе дифференцировки LMNA-R482L было нарушено: запасная дыхательная ёмкость снижалась, как и сопряжение между субстратным окислением и производительностью цепи переноса электронов. Анализ данных секвенирования РНК единичных миобластов выявил 6 клеточных популяций; 2 из них в основном были представлены в клетках LMNA-R482L. Мы обнаружили, что клетки этих кластеров экспрессировали гены, ассоциированные с активацией антиоксидантной защиты, что может быть причиной развития метаболических нарушений и патологических изменений программы дифференцировки миобластов. Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что нарушение механизмов метаболического репрограммирования в ходе миогенеза вызывает нарушения роста и регенерации мышечной ткани при синдроме Даннигана ассоциированного с мутацией LMNA-R482L.

*Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки России № 075-15-2022-301.*

### **ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ КАК ФАКТОР КОРРЕКЦИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ C2C12**

Дьякова Е. Ю.\*, Милованова К. Г., Черных А. Е., Попкова И. А., Шипилов В. А., Анферова Л. Е., Филина А. И.

*Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск*

\*e-mail: adyakova@yandex.ru

**Введение.** По оценкам Международной федерации диабета 537 миллионов взрослых (20–79 лет) живут с диабетом. Основным патогенетическим механизмом сахарного диабета II типа является формирование инсулинорези-



стентности. Данное состояние формируется на фоне ожирения, возрастных изменений и сниженной двигательной активности. Доказано, что физические нагрузки улучшают состояние организма при данной патологии. Целью данной работы было исследование влияния электростимуляции на содержание в клеточной культуре C2C12 протеинкиназы pAkt, отражающего функционирование глюкозотранспортирующей системы.

**Методы исследования.** Объектом исследования служила клеточная культура миобластов мышцы C2C12. Клетки высевались в шестилуночные планшеты (16 штук), затем подвергались дифференцировке. После того, как клетки были продифференцированы, планшеты случайным образом были разделены на 2 группы: экспериментальную (ЭГ, 48 лунок, в которых среда замещалась на дифференцировочную среду на 2 дня, содержащую 25 мМ глюкозы) и контрольную (КГ, 48 лунок, в которые была добавлена дифференцировочная среда на 2 дня с 5,5 мМ глюкозы и маннитолом).

После этого клеточная культура подвергалась методу serum starvation – сывороточное голодание, после чего электростимуляции (модель физической нагрузки) в течение 2, 6 и 24 ч. После завершения электростимуляции в половину лунок в каждой подгруппе добавляли 10 нм инсулина, а в другую половину лунок – аналогичное количество сыворотки и помещали планшеты в инкубатор на 30 мин. Затем промывали PBS и замораживали в жидком азоте.

Содержание фосфорилированной формы протеинкиназы pAkt определяли методом вестерн-блот с применением специфических антител anti-pAkt (ser427).

**Результаты.** В образцах ЭГ определялось пониженное содержание pAkt. Электростимуляция в течение 2 и 6 часов способствовала увеличению концентрации данного фермента. При 24-часовой стимуляции наблюдалось снижение прироста pAkt. В образцах с добавлением инсулина в обеих группах (ЭГ и КГ) содержание pAkt увеличивалось.

**Заключение.** Таким образом, электростимуляция в течение 2 и 6 часов способствовала восстановлению функции клетки поглощать глюкозу.

*Финансовая поддержка: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 19-15-00118.*

## МЕХАНОУПРАВЛЯЕМЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ КЛЕТОК СЕРДЦА, ИХ РЕГУЛЯЦИЯ И РОЛЬ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Камкин А. Г.\*

*Российский национальный исследовательский медицинский Университет  
им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва*

\*e-mail: andre.gleb.kamkin@gmail.com

Исследование механизмов механоэлектрической обратной связи в сердце, лежащей в основе его работы в норме и патологии, вышло на уровень изучения механоуправляемых (MGCs) и механосенситивных (MSCs) каналов и токов клеток сердца. В исследованиях на свежеизолированных клетках применяли секвенирование РНК-транскриптома (RNA-seq technique) и технологию patch-clamp в конфигурации whole-cell, а при исследовании ткани сердца – метод фиксации тока (current clamp). Работы выполняли на сердцах мышей, крыс, морских свинок и человека. Из известного количества MGCs семейства TRP были обнаружены транскрипты РНК катион неселективных каналов TRPM7, TRPP1, TRPP2, Piezo1, TMEM63A, TMEM63B и калиевых MSCs TREK-1, Kir6.1, Kir6.2, Kv1.2, Kv1.5, Kv7.1. Обнаружены Cav MSCs, например, Cav1.2 и Cav1.3, а среди Nav – Nav1.5. Именно эти MGCs и MSCs определяют механоиндуцированные токи в клетках сердца, что вызывает формирование механоиндуцированных потенциалов. В норме растяжение ткани сердца вызывает некоторую деполяризацию кардиомиоцитов и гиперполяризацию фибробластов. Благодаря наличию коннексонов между ними может происходить выравнивание потенциала. Однако в патологических условиях наблюдается выраженная экспрессия MGCs и MSCs. При этом, даже небольшое растяжение ткани сердца вызывает существенное, но противоположное изменение потенциалов у кардиомиоцитов и фибробластов. В большинстве случаев это не ведет к фатальным последствиям, поскольку параллельно между кардиомиоцитами и фибробластами экспрессируются коннексины (например, Cx43) и происходит выравнивание потенциалов клеток. При нарушении проводимости коннексонов выравнивания потенциалов не происходит, что приводит, например, к аритмиям вплоть до фибрилляции. Вместе с тем, работа MGCs и MSCs находится под контролем ряда вторичных мессенджеров и, прежде всего, оксида азота NO. В отсутствие NO, например, при дисфункции NO-синтаз, MGCs и MSCs вообще не работают, как, впрочем, и при избытке NO. Мы показали, что соединения, ингибирующие S-нитрозилирование каналов, блокируют их работу, а активаторы sGC могут лежать в основе создания спектра фармакологических препаратов.

*Финансовая поддержка: государственные задания Минздрава РФ № АААА-А18-118051590121-0, № 121052800049-0.*

## ЭФФЕКТЫ ПРИНУДИТЕЛЬНЫХ БЕГОВЫХ НАГРУЗОК У МЫШЕЙ С МОДЕЛЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА

Капилевич Л. В.\*, Захарова А. Н., Милованова К. Г., Орлова А. А., Коллантай О. В.,  
Шувалов И. Ю., Чибалин А. В.

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

\*e-mail: kapil@yandex.ru

**Введение:** изучалось влияние принудительных беговых нагрузок на массу тела, показатели метаболизма и содержание миокинов в мышечной ткани у мышей с моделью сахарного диабета II типа.

**Методы исследования.** Для формирования модели заболевания использовалась высокожировая диета, физические нагрузки в виде принудительного бега проводились в течение 4-х недель. Содержание глюкозы и инсулина в плазме определялось биохимически, глут-4, цитратсинтаза, оксфос и миокины в мышечной ткани *m. gastrocnemius* определялась методом вестерн-блоттинга.

**Результаты:** Принудительные физические нагрузки способствуют нормализации углеводного обмена и инволюции изменений, характерных для диабета II типа. Эффекты физических нагрузок у мышей с моделью сахарного диабета II типа по-разному проявляются в различных возрастных группах. У молодых животных более выражен эффект принудительного бега на массу тела, тогда как у возрастных – на скорость поглощения глюкозы. Эффекты физических нагрузок так же зависят от времени суток. Применение активности в светлое время суток, а также шифт-режим, оказывают больший эффект. У молодых мышей тренировка в утреннее время оказала значительное влияние на увеличение содержания ГЛЮТ-4 в мышечной ткани. У возрастных мышей попеременный режим оказал влияние на увеличение уровня ГЛЮТ-4 в мышечной ткани. В группе возрастным мышей отмечен более низкий уровень цитратсинтазы во всех группах в сравнении с молодыми мышами. Также следует отметить, что у молодых мышей выявлено ее увеличение на фоне физической нагрузки, особенно при утренних тренировках, тогда как у возрастных мышей произошло снижение данного показателя. По показателям системы ОХРНОС отмечены разнонаправленные реакции. Однако, следует подчеркнуть наиболее значительное влияние вечернего и попеременного режима тренировки. Тренировка на беговой дорожке вызывала разнонаправленные изменения концентрации миокинов в мышечной ткани. Содержание ИЛ-6 изменилось наиболее существенно. Влияние физической нагрузки на содержание ИЛ-15 в ткани скелетных мышц наблюдалось преимущественно у 48-недельных мышей. У 20-недельных животных физическая нагрузка приводила к повышению концентрации ЛИФ в мышечной ткани при применении в рамках обучения в темновую фазу или по сменной схеме обучения. Доказано, что механизм выявленных изменений связан с одним из основных патогенетических факторов диабета – жировая диета у мышей сопровождается снижением содержания ГЛЮТ-4 в мышечной ткани, а принудительные физические нагрузки – напротив, его увеличением.

**Заключение.** Полученные результаты раскрывают перспективный путь воздействия на процессы метаболизма как на клеточном, так и на системном уровне, что весьма актуально для поиска новых путей коррекции метаболических расстройств при сахарном диабете второго типа.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-15-00118.

## МЕХАНО-АНАБОЛИЧЕСКОЕ СОПРЯЖЕНИЕ В СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦАХ: РОЛЬ МЕХАНО-АКТИВИРУЕМЫХ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Мирзоев Т. М.\*, Тыганов С. А., Шенкман Б. С.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, г. Москва

\*e-mail: tmirzoev@yandex.ru

Механическая нагрузка *per se*, испытываемая мышцей, способна активировать в мышечных волокнах анаболические сигнальные пути и смещать протеостаз в сторону усиления синтеза белка (механо-анаболическое сопряжение). Волокна скелетных мышц обладают специальными механосенсорными структурами, которые воспринимают механическое напряжение и преобразуют его в биохимические каскады, регулирующие различные физиологические процессы в клетке (механотрансдукция). Ведущая роль в этом процессе принадлежит механо-активируемым (МА) каналам, активация которых инициируется деформацией сарколеммы. Однако роль данных каналов в реализации анаболического сигнала в ответ на механические стимулы в скелетных мышцах млекопитающих является малоисследованной. Цель доклада состоит в представлении результатов исследований о потенциальном вкладе МА каналов в регуляцию внутриклеточных анаболических процессов в камбаловидной мышце (*m. soleus*) крысы.

Используя различные физиологические подходы (функциональная разгрузка, восстановление после разгрузки, эксцентрические сокращения и пассивное растяжение изолированных мышц) и биохимические методы (иммуноблоттинг, метод SUnSET) был проанализирован вклад МА каналов в регуляцию анаболических процессов в *m. soleus* крысы.

Фосфорилирование мишеней TORC1 и прирост синтеза белка в изолированной *m. soleus* в ответ на механическую стимуляцию были меньше после функциональной разгрузки по сравнению с контрольными мышцами. При добав-

лении  $GdCl_3$  (ингибитор МА каналов) в среду с изолированной *m. soleus* после периода разгрузки наблюдалось такое же снижение активности анаболических маркеров и синтеза белка в ответ на механический сигнал, как и в случае с атрофированной мышцей без добавления  $GdCl_3$ . Введение  $GdCl_3$  во время острого периода восстановления после разгрузки предотвращало повышение интенсивности белкового синтеза, а также активацию mTORC1. Инкубация *m. soleus* с Yoda1 (активатор каналов Piezo1) на фоне пассивных растяжений привела к снижению механо-зависимого фосфорилирования p70S6K, rpS6 и 4E-BP1.

Выводы: 1) снижение анаболического ответа в атрофированной мышце при механической стимуляции отчасти связано с инактивацией МА каналов; 2) нормальное функционирование МА каналов необходимо для полной активации анаболических процессов в *m. soleus* крысы во время реадaptации после разгрузки; 3) каналы Piezo1, по-видимому, не участвуют в механо-анаболическом сопряжении в *m. soleus* крысы.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-75-10046.*

### **ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКАЯ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗА (SGC), АКТИВИРОВАННАЯ ПО NO-ЗАВИСИМОМУ И NO-НЕЗАВИСИМОМУ ПУТЯМ, РЕГУЛИРУЕТ РАБОТУ МЕХАНОУПРАВЛЯЕМЫХ КАНАЛОВ КАРДИОМИОЦИТОВ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА КРЫС**

Митрохин В. М.\*, Биличенко А. С., Казанский В. Е., Камкина О. В., Камкин А. Г.

*Российский национальный исследовательский медицинский Университет*

*им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва*

\*e-mail: vmitrohin@gmail.com

Наличие NO в кардиомиоцитах является определяющим для работы механоуправляемых каналов (MGCs) и возникновения связанных с ними токов (IMGC). При дисфункции NO-синтаз или при избытке NO MGCs не работают. Мы изучали регуляцию работы MGCs при активации sGC по NO-зависимому и NO-независимому путям. В исследованиях на свежееизолированных кардиомиоцитах желудочков крыс применяли секвенирование РНК-транскриптома (RNA-seq technique) и технологию patch-clamp в конфигурации whole-cell. Присутствие транскриптов РНК было показано для NOS1/nNOS (2.33±1.86), NOS2/iNOS (28.33±4.91) и NOS3/eNOS (71.67±13.02). Донор NO SNAP активирует  $\beta$ -субъединицу sGC и запускает NO-зависимый путь cGMP-PKG или индуцирует S-нитрозилирование MGCs. Введение в среду 200  $\mu\text{mol/l}$  SNAP вызывает у нерастянутой клетки такой же ток, как и при ее растяжении на 6 мкм. Но на фоне растянутой на 6 мкм клетки SNAP устраняет IMGC. BAY41-2272 (10  $\mu\text{mol/l}$ ), действующий на NO-независимый центр связывания в  $\alpha 1$ -субъединице sGC, устраняет IMGC, а дополнительное введение SNAP еще уменьшает IMGC. Специфический блокатор sGC ODQ (5-10  $\mu\text{mol/l}$ ) устраняет IMGC и еще уменьшает ток, а дополнительное введение SNAP его увеличивает, но не до контрольных значений. Ингибитор cGMP-зависимой протеинкиназы KT5823 (1  $\mu\text{mol/l}$ ) увеличивал IMGC с последующим его ингибированием, а введенный дополнительно SNAP еще в большей степени ингибировал IMGC. Аналог cGMP–8-bromo-cGMP (200  $\mu\text{mol/l}$ ) ингибировал IMGC, а дополнительное введение SNAP на фоне продолжающегося растяжения клетки еще в большей степени ингибировало IMGC так, что его значения становились меньше исходных. Наконец, ингибитор S-нитрозилирования каналов–ascorbic acid (1 и 10  $\mu\text{mol/l}$ ) полностью устраняет IMGC, вызванный растяжением кардиомиоцитов, а дополнительно введенный SNAP не оказывает влияния. Результаты демонстрируют существенный вклад S-нитрозилирования в регуляцию работы MGCs, хотя путь sGC–cGMP–PKG также играет роль в работе каналов, но, по-видимому, с некоторой временной задержкой.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 16-14-10372, государственное задание МЗ РФ № 121052800049-0.*

### **ВЛИЯНИЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО МИОЗИН-СВЯЗЫВАЮЩЕГО БЕЛКА-C НА ХАРАКТЕРИСТИКИ ОДИНОЧНОГО АКТИН-МИОЗИНОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Набиев С. Р.<sup>1\*</sup>, Никитина Л. В.<sup>1</sup>, Матюшенко А. М.<sup>2</sup>, Бершицкий С. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург*

<sup>2</sup>*ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологий» РАН, Институт биохимии им. А. Н. Баха, г. Москва*

\*e-mail: s.nabiev@iip.uran.ru

Сердечный миозин-связывающий белок-C (сМуBP-C), располагающийся в C-зоне саркомера (Craig, Offer, 1976; Luther et al., 2011), может влиять на кальциевую регуляцию сокращения мышечных клеток (Mun et al., 2014; Wang et al., 2018). Человеческий сердечный миозин-связывающий белок-C состоит из иммуноглобулин- и фибронектин-подобных доменов (C0-C10) с M-мотивом между доменами C1 и C2, с тремя сайтами фосфорилирования (Ser275, Ser284 и Ser304). В норме сМуBP-C высоко фосфорилирован, а при гипертрофической кардиомиопатии степень фосфорилирования существенно снижена (Sadayappan et al., 2005). Целью работы было изучить влияние фосфо-

рилирования сМуBP-C на характеристики взаимодействия сократительных белков на уровне одиночных молекул.

Мы измерили рабочий шаг и длительность взаимодействия сердечного миозина из левого желудочка свиньи с актиновой нитью с помощью оптической ловушки. В проточной экспериментальной ячейке собирали измерительный зонд (Finer с соавт., 1994), состоящий из двух полистироловых шариков, удерживаемых в фокусах двух лазерных лучей и растянутой между ними актиновой нити. Такой зонд размещали над пьедесталом, покрытым одиночными молекулами миозина, и сканировали его поверхность в поисках событий – присоединений молекулы миозина к актиновой нити. Мы исследовали влияние нефосфорилированного и псевдофосфорилированных (S304D и S275D/S284D) фрагментов C0-C2 белка C, в которых естественное фосфорилирование имитировали заменой серина на аспарагиновую кислоту. Исследуемые фрагменты C0-C2 добавляли в проточную ячейку в концентрации в пять раз превышающей концентрацию загружаемого сердечного миозина, чтобы гарантированно обеспечить каждую молекулу миозина, взаимодействующую с актиновой нитью измерительного зонда фрагментом белка-C. Эксперимент проводили при температуре 30 °C и концентрации АТФ 2 мкМ.

Мы выяснили, что как фосфорилированные, так и нефосфорилированные фрагменты белка-C не влияли на размер рабочего шага миозина. Фосфорилированные фрагменты белка-C значимо, почти вдвое, увеличивали время взаимодействия сократительных белков по сравнению с нефосфорилированным фрагментом или в его отсутствие.

Таким образом, фосфорилирование сМуBP-C замедляет цикл работы молекул миозина при взаимодействии с актином и может являться одним из возможных механизмов регуляции взаимодействия сократительных белков на молекулярном уровне.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 22-14-00174.*

### **ИЗМЕНЕНИЕ ДИНАМИКИ ПРОЦЕССА АУТОФАГИИ В МЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ ЛИНИИ C2C12 ПРИ НАЛИЧИИ ПАТОГЕННЫХ МУТАЦИЙ ГЕНА *DES***

Сухарева К. С.<sup>1\*</sup>, Смолина Н. А.<sup>1</sup>, Чуркина А. И.<sup>1</sup>, Калугина К. К.<sup>1</sup>, Жук С. В.<sup>1</sup>,

Худяков А. А.<sup>1</sup>, Ходот А. А.<sup>1</sup>, Костарева А. А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Karolinska University Hospital, Karolinska Institutet, Department of Women's and Children's Health, Stockholm, Sweden

\*email: k.sukhareva@gmail.com

Десмин является основным промежуточным филаментом поперечно-полосатых и гладкомышечных клеток и играет решающую роль в поддержании стабильности мышечного волокна во время циклов сокращения и расслабления. Десмин также выполняет транспортную функцию для различных путей передачи сигналов и клеточного гомеостаза, включая аутофагию. Нарушение структуры белков Z-диска негативно влияет на динамику процесса аутофагии, в частности на селективную аутофагию опосредованную шаперонами (CASA). Будучи одним из ключевых компонентов области Z-диска, десмин участвует в регуляции процесса аутофагии.

В данном исследовании мы сосредоточились на изменении динамики процесса аутофагии в мышечных клетках, экспрессирующих различные мутации гена *Des* (*DesS12F*, *DesA357P*, *DesL345P*, *DesL370P* и *DesD399Y*). Динамика процесса аутофагии оценивалась методами вестерн-блоттинг, иммуноцитохимия, секвенирование РНК и подход shRNA на ген *Bag3*.

Результаты показали, что эффект мутаций *Des* на динамику процесса аутофагии является специфичным для каждой мутации, преимущественно затрагивая либо стадию созревания аутофагосомы, либо процессы деградации и рециркуляции. Агрегатные мутации десмина приводят к активации базального уровня аутофагии, в то время как ингибирование CASA путем подавления *Bag3* способствует накоплению агрегатов десмина. Данные РНК секвенирования также подтвердили наиболее выраженный эффект на аутофагию мутаций *DesL345P*, *DesL370P* и *DesD399Y*. Подавление CASA сопровождается снижением экспрессии *Vdac2* и *Vps4a* и повышением регуляции *Lamp*, *Pink1* и *Prkn*.

По результатам исследования мы выявили, что динамика процесса аутофагии на базальном уровне увеличена в мышечных клетках. Мы определили, что мутации *Des* влияют на динамику аутофагии специфичным для мутации образом. Более того, для каждой изученной мутации *Des* был описан характер изменения процесса аутофагии и определена конкретная стадия нарушения аутофагии. Подавление CASA позволило доказать ключевую роль аутофагии в процессе утилизации белковых агрегатов в мышечных клетках. Кроме того, были выявлены ключевые гены: *Vdac2*, *Vps4a*, *Lamp*, *Pink1* и *Prkn*, участвующие в белковом гомеостазе в клетках C2C12 при наличии мутаций *Des*.

*Финансовая поддержка: грант Российского научного фонда № 20-15-00217-П.*

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абазова З.Х. 420  
 Абаимов Д.А. 432  
 Абаленихина Ю.В. 247, 500  
 Аббасова К.Р. 22, 38, 53  
 Абдрешов С.Н. 342, 545, 553  
 Абдулаева Р.Х. 388  
 Абдуллаева Н.М. 318, 323  
 Абдуллина А.А. 198  
 Абдурасулова И.Н. 39, 128, 318, 328  
 Абзалетдинова Г.Ф. 74  
 Абзалова С.В. 536  
 Абзалов Н.И. 536  
 Абрамичева П.А. 512  
 Абрамов А.А. 332, 392, 402  
 Абрамова А.П. 184  
 Абрамова В.Д. 23  
 Абрамочкин Д.В. 129, 131, 132  
 Абсалямова М.Т. 90  
 Абу Шели Н.М.А. 264  
 Авалиани Т.В. 90  
 Авдеева М.А. 256  
 Авдиенко В.Б. 551  
 Аверьянова И.В. 473, 479  
 Аврова Д.К. 23, 567  
 Аврова Н.Ф. 505, 567  
 Агаева М.Ю. 443  
 Агалакова Н.И. 409  
 Агальцов М.В. 66  
 Агаркова Е.В. 373  
 Агеева Т.В. 32, 166  
 Агеев Д.В. 439  
 Агеенко К.И. 283  
 Аглиуллов И.Ш. 133  
 Адаманская Е.А. 127  
 Адамовская О.Н. 279, 286  
 Адашева Д.А. 60, 106, 410  
 Адонина С.Н. 186  
 Адылева О.А. 454  
 Адюкина П.И. 58  
 Азарова М.В. 501  
 Азаров Я.Э. 130, 401, 408  
 Айбуш А.В. 472  
 Айдаркин Е.К. 192, 377  
 Айрапетов М.И. 217, 554  
 Акимов А.Г. 445  
 Аксенова М.Г. 436  
 Аксенов А.Ю. 586  
 Аксиотис В.А. 307, 316  
 Акулова В.К. 144  
 Акулов А.Е. 363  
 Алейникова О.В. 572  
 Александров А.А. 214, 379  
 Александрова А.Д. 326  
 Александрова Е.П. 14, 24, 53  
 Александрова Н.П. 169  
 Александров В.Г. 169, 174, 176  
 Александров М.В. 554  
 Алексанянц Г.Д. 537  
 Алексеева А.С. 558  
 Алексеева Г.С. 574  
 Алексеева Д.С. 180, 204  
 Алексеева О.С. 418  
 Алексеенко С.В. 444  
 Аленина Е.А. 523  
 Алешина О.А. 117  
 Алёшина О.О. 492  
 Аликина В.А. 477, 483  
 Алистратова Ф.И. 420  
 Алпатов В.В. 465  
 Алчинова И.Б. 178  
 Альтамирано М. 310  
 Амахин Д.В. 15, 24, 32, 384  
 Амбарян А.В. 462  
 Амстиславская Т.Г. 214, 216  
 Ананьев А.С. 140  
 Ананьев С.С. 162, 165  
 Андреева А.М. 224  
 Андреева Е.Р. 93  
 Андреева И.Г. 275, 444, 447, 457, 471  
 Андреев В.В. 72  
 Андреев Я.А. 133  
 Андрианова Н.В. 95  
 Андрианов В.В. 30, 134, 166, 168, 200  
 Аникаева М.С. 147  
 Аниол В.А. 25  
 Анисимов В.Н. 193  
 Ан О.И. 105  
 Анохин К.В. 7  
 Антипина Н.А. 364  
 Антипова О.М. 364  
 Антонен Е.Г. 564  
 Антонова И.В. 147, 200, 589  
 Антонов В.Г. 221, 519  
 Антонов С.М. 17, 47  
 Антропова И.П. 219, 326  
 Анферова Л.Е. 592  
 Анфимова П.А. 77  
 Анфиногенова Н.Д. 319, 370  
 Аньшаков Н.И. 540  
 Апраксина Н.К. 90  
 Аравиашвили Д.Э. 159  
 Ардашов О.В. 216  
 Арефьева А.Б. 186  
 Арефьева П.М. 546  
 Аристов А.А. 365  
 Аристов М.Р. 146  
 Арсланов А.И. 49  
 Арташян О.С. 105, 125  
 Артеменко А.Р. 380  
 Артеменко Е.Д. 523  
 Артеменко О.А. 229  
 Артёмова В.С. 15  
 Артемьева В.Ю. 479  
 Артемьева М.М. 60, 336, 410  
 Арутюнов С.Д. 123  
 Арутюнян А.В. 351, 352, 355, 358, 363, 578  
 Архипова Е.В. 121, 205  
 Архипова О.А. 552  
 Архипов А.Ю. 197, 386, 427  
 Архипов В.И. 374  
 Аршинова Е.С. 197  
 Асеев Н.А. 37  
 Астафьева Е.А. 361  
 Астахова Л.А. 453, 466  
 Атауллаханов Ф.И. 7  
 Атланова Т.А. 454  
 Афтанас Л.И. 312, 317  
 Ахадов Т.А. 122  
 Ахмадиева Л.А. 42  
 Ахмеджанова А.Р. 331  
 Ахметова М.Ж. 393  
 Ахметова О.А. 317  
 Ахметшина М.Р. 501, 557, 571  
 Ачасова К.М. 108, 195  
 Аюева С.С. 345  
 Басова Н.Е. 511  
 Бабанова К.Ю. 193  
 Бабанов Н.Д. 441  
 Бабенко А.Ю. 139  
 Бабенко В.А. 96  
 Бабенко В.В. 180, 204  
 Бабин Н.А. 230  
 Бабич Д.Р. 259  
 Багров А.Я. 409  
 Бадаквa А.М. 459  
 Бадюлина В.И. 221, 519  
 Бажан Н.М. 495, 571, 577  
 Бажанова Е.Д. 27, 151  
 Бажутина А.Е. 395  
 Базан Л.В. 134  
 Базанова О.М. 299, 312, 313  
 Базарова З.М. 224  
 Базиян Б.Х. 323  
 Базовкина Д.В. 186  
 Базовкина М.А. 60  
 Байгужин П.А. 91, 544  
 Байнаев-Мангилев Н.П. 25  
 Бакеева Л.Е. 237  
 Бакулин Д.А. 337, 555  
 Бакутова Л.А. 319  
 Балабан П.М. 8, 28, 30, 37  
 Балакина-Викчулова Н.А. 395, 401  
 Балакина Т.А. 509  
 Балан О.В. 189, 567  
 Балан С.И. 151, 160  
 Балашова А.Н. 193  
 Балашова Л.М. 325  
 Балботкина Е.В. 512  
 Балезина О.П. 423  
 Балмасова И.П. 123

- Балтина Т.В. 133, 252, 276, 429  
 Балтин М.Э. 133, 252, 276, 429  
 Балтынк Г. 430, 431  
 Балыкин М.В. 165  
 Баннова А.В. 26, 143, 192, 327  
 Баранова К.А. 190, 414, 420  
 Баранова Т.И. 413  
 Баранов В.М. 171  
 Барбараш О.Л. 321  
 Барсемян С.Т. 484  
 Барыгин О.И. 15, 26, 34, 327  
 Барышев М.М. 499  
 Басс Д.Ю. 294  
 Бахарева А.С. 544  
 Бахтерева В.Д. 55, 266, 274  
 Бахтюков А.А. 504, 568  
 Баширзаде А.А. 216  
 Башкатова В.Г. 350  
 Башкатова Д.А. 151, 160  
 Башков А.Н. 243  
 Баюнова Л.В. 23, 505, 567  
 Бедарева А.В. 455, 468, 471  
 Безбрызгов А.В. 74  
 Безменова И.Н. 479  
 Безпрозванный И.Б. 8, 18, 20, 28, 31, 45, 373, 430, 431  
 Безруких М.М. 287  
 Бекманов Б.О. 545  
 Бекренева М.П. 273  
 Бекусова В.В. 556  
 Белан Д.В. 62  
 Белецкий А.П. 28, 205  
 Белиал Е.С. 362  
 Великова А.А. 151, 160  
 Белинская Д.А. 138  
 Белов А.А. 100  
 Белова Е.М. 563  
 Белова С.П. 235, 246, 250, 265  
 Белозор О.С. 497  
 Белослудцева Н.В. 390, 591  
 Белослудцев К.Н. 240, 390, 591  
 Белоусов В.В. 104, 294, 295, 296, 298  
 Бельдия Е.А. 234, 244, 248, 249  
 Бельская А.Д. 187  
 Бельтюкова А.В. 307, 405  
 Беляева А.Г. 185  
 Беляев Н.Г. 538  
 Беляков А.В. 190, 194  
 Беляков М.В. 138, 453  
 Беляшова А.С. 364  
 Бердышев Д.А. 305  
 Березина Д.И. 231  
 Березина Т.П. 559  
 Березовский М.В. 560  
 Берест И.Е. 175  
 Беринцева А.В. 139  
 Беркмуш-Антипова А.М. 306  
 Берлин Хенис А.А. 381  
 Берлов Д.Н. 413  
 Берникова О.Г. 401, 408  
 Бершицкий С.Ю. 234, 244, 248, 595  
 Бибииков Н.Г. 445  
 Бибов М.Ю. 377  
 Биджиев А.З. 27  
 Билалова Д.Ф. 74  
 Билан Д.С. 294, 296  
 Билецкая Е.С. 496, 582  
 Биличенко А.С. 595  
 Билый А.М. 56  
 Бирулина Ю.Г. 173  
 Бирюкова Л.М. 41  
 Бирюкова С.В. 372, 390  
 Бисага Г.Н. 39, 328  
 Бичкаева Ф.А. 492  
 Благинин А.А. 434, 442, 530  
 Благовещенский Е.Д. 161  
 Блажевич Л.Е. 561  
 Блажко А.А. 225, 476  
 Блинов Д.А. 194  
 Блохина А.С. 345, 435  
 Бобкова Н.В. 27  
 Боброва Е.В. 300  
 Бобров П.Д. 300  
 Бобылева Л.Г. 591  
 Бобылёва П.И. 107  
 Богатенков Г.Е. 33  
 Богатова К.С. 351  
 Богачева П.О. 423, 429, 432  
 Богаченков А.Н. 131  
 Богдан А.А. 182  
 Богданов А.Л. 254  
 Богданова Ю.А. 295  
 Богданович Ю.В. 416, 564  
 Богески И. 294  
 Богодвид Т.Х. 30, 49, 134, 200  
 Боголепова А.Е. 517  
 Богомоллов А.В. 436, 443  
 Бойков С.И. 47  
 Бойко Е.Р. 474, 477, 487, 490  
 Бойцова Ю.А. 369  
 Бойченко Н.А. 135  
 Боков Д.А. 354  
 Болдова А.Е. 105, 123, 223  
 Болдырева Л.В. 108, 195  
 Болдырева М.А. 524  
 Болычевский С.Е. 172  
 Большакова А.В. 18  
 Большакова О.В. 346  
 Большаков А.П. 12, 33, 205  
 Большаков М.А. 324  
 Бондарко В.М. 584  
 Бондарчук Ю.А. 284  
 Бондарь В.В. 567  
 Бондарь И.В. 446, 522, 536  
 Бондарь Н.П. 187  
 Борзых А.А. 233, 333, 348, 350  
 Борисенков М.Ф. 319  
 Борисенко Н.С. 480  
 Борисова А.Ю. 35  
 Борисова О.В. 313  
 Борисов В.И. 77  
 Боровик А.С. 233, 255, 337, 338, 342, 347  
 Боровиков Ю.С. 254  
 Боровкова Е.И. 556  
 Бородай Я.Р. 238, 241  
 Бородачева Ю.В. 315, 536  
 Бородин М.А. 502  
 Бородинова А.А. 18, 28, 37, 50  
 Борукаева И.Х. 420  
 Боташева Т.Л. 480, 493  
 Бочаров Э.В. 569  
 Бочковский С.К. 355  
 Бравый Я.Р. 337  
 Браже А.Р. 298  
 Бредихин Д.О. 161  
 Брежестовский П.Д. 116  
 Брин В.Б. 513, 514  
 Брошевицкая Н.Д. 88, 149, 195, 211  
 Брындина И.Г. 233, 252, 253  
 Брюханов Я.И. 284  
 Брюхин Г.В. 245  
 Бубеев Ю.А. 276  
 Бугаец Я.Е. 549  
 Буглинина А.Д. 140  
 Будаев А.И. 580  
 Будкевич Е.В. 61, 64  
 Будкевич Р.О. 61, 64  
 Будник А.Ф. 69  
 Буйко Е.Е. 173  
 Букатин А.С. 227  
 Буков Г.А. 28, 384  
 Букша И.А. 146  
 Булатова И.А. 371  
 Булатова О.В. 455  
 Булгакова Л.Р. 588  
 Булгаков Т.К. 106  
 Бульгина В.В. 143, 152, 192  
 Буравкова Л.Б. 93, 97, 107, 421  
 Буракова А.А. 259  
 Буркитбаев С.Е. 203  
 Бурлаков А.Б. 131, 398, 405  
 Буров А.А. 118  
 Бурова А.Е. 160, 196, 199  
 Бурова Е.Б. 97  
 Бурова И.В. 530  
 Бурова Л.А. 112  
 Буртовская М.И. 197  
 Бусыгина И.И. 73  
 Буткевич И.П. 579  
 Бутова К.А. 395, 400, 406, 410  
 Буханцева Д.С. 139  
 Бухараева Э.А. 428  
 Бухрякова Д.А. 436  
 Бухтияров И.В. 435, 436, 443  
 Бушов Ю.В. 300  
 Буян М.И. 95  
 Быков Г.А. 225  
 Быков Е.В. 488  
 Быков И.А. 481

- Быстрова М.Ф. 109  
 Бычков Е.Р. 554  
 Бяловский Ю.Ю. 581  
 Вавилов Н.Э. 243, 251  
 Вазетдинова А.А. 154  
 Вайдо А.И. 218  
 Вайс В.Б. 237  
 Валиуллин Л.Р. 557  
 Валуйский Н.В. 288  
 Вангели И.М. 237  
 Вандышев Г.К. 531  
 Ван Сяоянь 524  
 Ванюков В.В. 371  
 Варако Н.А. 389  
 Варич Л.А. 284, 290, 471  
 Варламова Е.Г. 118  
 Варганян И.А. 445  
 Васенькина В.А. 372, 379  
 Василевская Е.Р. 203  
 Васильева А.Н. 117  
 Васильева В.А. 388  
 Васильева Г.Ю. 264, 265, 463  
 Васильева Е.А. 120, 197, 205  
 Васильева Е.В. 198, 386  
 Васильев А.Н. 305  
 Васильева Н.Н. 148, 285  
 Васильева Р.М. 291  
 Васильев А.С. 224  
 Васильева С.А. 198  
 Васильев Г.В. 187, 329  
 Васильев Д.С. 351, 355, 359  
 Васильев И.М. 265  
 Васильев П.П. 585  
 Васин А.А. 472  
 Васина Е.В. 290  
 Васина Я.В. 421  
 Вахрушев Ю.А. 244  
 Вашанов Г.А. 173  
 Вдовенко С.И. 285  
 Вдовин В.М. 219, 476  
 Вдовиченко Н.Д. 396  
 Ведунова М.В. 150, 415  
 Ведясова О.А. 580  
 Вежеева О.А. 147  
 Великоборец Г.С. 525  
 Вельчева Л.Г. 177  
 Вепхвадзе Т.Ф. 233, 238, 241, 242, 251, 507  
 Веракса А.Е. 147  
 Верба А.С. 286  
 Вербицкий Е.В. 61  
 Верхрадский А.Н. 298  
 Вершинина Е.А. 300, 579  
 Веселкин Н.П. 164  
 Веселовская Е.Д. 56  
 Веселовский А.В. 36  
 Вётош А.Н. 414  
 Ветровой О.В. 142, 354, 359, 579  
 Вечкапова С.О. 25, 29  
 Вещицкий А.А. 165  
 Виговский М.А. 237, 238, 241, 251  
 Виденин А.В. 302  
 Вильчинская Н.А. 245  
 Винарская А.Х. 30  
 Виноградова Е.П. 214  
 Виноградова О.Л. 255, 337, 338, 342, 347  
 Винокурова Д.Е. 456  
 Вититнова М.Б. 399  
 Витковский Ю.А. 346  
 Витязев В.А. 130  
 Вихлянцев И.М. 591  
 Вихрова Н.Б. 367  
 Вишневская О.Н. 501  
 Власова И.И. 94  
 Власова О.Л. 18, 28, 141  
 Власова О.С. 492  
 Власова Т.И. 57, 226  
 Власова Ю.А. 247  
 Власов И.Н. 391, 412  
 Вовенко Е.П. 553  
 Водопетова М.А. 502  
 Вознесенская В.В. 150  
 Войнова В.Ю. 461  
 Волканеску М.В. 460  
 Волкова А.А. 46, 151, 160  
 Волкова М.А. 503  
 Волков Е.М. 114  
 Волков М.В. 398  
 Волобуева Ю.Е. 33  
 Володина А.А. 496, 582  
 Волокитина Е.А. 219  
 Волошен В.В. 177  
 Волчо К.П. 216  
 Вольнова А.Б. 187  
 Ворнанен М. 131  
 Воробьева А.В. 265  
 Воронежская Е.Е. 218  
 Воронина В.С. 127  
 Воронина Я.А. 70, 392  
 Воронкина И.В. 320  
 Воронкова О.В. 173  
 Воронков Д.Н. 43, 432  
 Воронова А.А. 264  
 Воронов А.В. 264, 271  
 Воронцова Т.С. 148  
 Воронцов Д.Д. 208, 449  
 Воротеляк Е.А. 93  
 Воротников А.В. 103  
 Восканян А.В. 134  
 Воскресенская О.Г. 215  
 Вострикова Л.В. 257  
 Вотинова В.О. 236  
 Вторушина В.В. 96  
 Высоких М.Ю. 238, 241  
 Гавриленкова А.А. 107, 569  
 Гаврилова А.О. 242, 507  
 Гаврилова С.А. 501, 557, 571  
 Гавриченко А.В. 101  
 Гавриш М.С. 415  
 Гаглоева Р.М. 513  
 Гаглоева Э.М. 513, 514  
 Гаджиева Ф.Т. 247  
 Газизова Г.Р. 250  
 Газитаева З.И. 105  
 Гайдарова Б.Г. 539  
 Гайдуков А.Е. 423, 429, 432  
 Гайнетдинов Р.Р. 187  
 Гайнуллина Д.К. 333, 349, 350  
 Гайнутдинова Э.А. 275  
 Гайнутдинов Х.Л. 30, 134, 200  
 Гайсина А.А. 520  
 Галагудза М.М. 409  
 Галанов Д.В. 256  
 Галембикова А.Р. 393  
 Галкин В.А. 308, 371, 372, 525  
 Галков М.Д. 496  
 Галстян С.А. 368  
 Гальперина Е.И. 279, 534  
 Ганичева А.А. 266  
 Ганцова Е.А. 107  
 Ганьшина Т.С. 198  
 Ганюков В.И. 324  
 Гарина Д.В. 224  
 Гарипова А.И. 58  
 Гарнов И.О. 485, 490  
 Гарсон Дасгупта А.К. 221  
 Гарунова Р.Э. 539  
 Гасанов Т.Н. 367  
 Гафиятуллина Г.Ш. 13, 341  
 Гафурова Ч.Р. 424, 558, 565  
 Гашимова У.Ф. 520  
 Гвоздева А.П. 168, 444, 447, 456, 457  
 Гейко Е.Г. 119  
 Генерозов Э.В. 540  
 Герасименко Ю.П. 9, 161, 162, 164, 300  
 Герасимова Е.В. 140  
 Герасимова М.А. 338  
 Герасимова-Мейгал Л.И. 262, 269, 564  
 Герасимова О.А. 336  
 Герасимова С.А. 307  
 Герасимова Ю.А. 149  
 Герасимов Е.И. 18, 28, 31  
 Герасимов К.А. 12, 33  
 Герлинская Л.А. 568  
 Германова К.Н. 81  
 Герцен О.П. 236  
 Гехт А.Б. 256  
 Гизатулина А.Р. 571  
 Гимадиев Р.Р. 265, 463  
 Гиниатуллин А.Р. 19, 565  
 Гладков А.А. 303  
 Глазачев О.С. 83, 421  
 Глазова М.В. 14, 31  
 Глазырин Ю.Е. 560  
 Гласман К.Ф. 585  
 Глинушкин А.П. 557  
 Глотов А.С. 413

- Глотов О.С. 413  
 Глушаков Р.И. 491  
 Гнездилова А.В. 198  
 Говорова И.А. 93  
 Годовалова О.С. 290  
 Голанов А.В. 364, 366  
 Голиусова Д.В. 60, 106  
 Голованов Е.А. 339, 340  
 Головина И.В. 416, 564  
 Головнева Е.С. 245  
 Головнева К.Ю. 461  
 Головченко А.Н. 30  
 Голохваст К.С. 557  
 Голубева Е.К. 60  
 Голубович В.П. 215  
 Гомзикова М.О. 42  
 Гомзяков А.А. 455  
 Гончарова Н.Д. 149, 495, 570  
 Горбачева Л.Р. 496  
 Горбачевская Н.Л. 383  
 Горбунов Н.П. 112  
 Гордеев А.Б. 20, 430  
 Гордиенко К.В. 264  
 Горлова А.В. 160, 196, 199  
 Горнов В.В. 530  
 Горнов С.В. 530  
 Горностаева А.Н. 107  
 Горовая А.Ю. 133  
 Городецкая А.Ю. 113  
 Городничев Р.М. 538  
 Горский О.В. 167  
 Горст В.Р. 398, 481  
 Горшкова Е.Н. 128  
 Горшкова О.П. 333  
 Горьков Д.А. 354  
 Горюнов К.В. 96, 118, 494  
 Горюшкина А.П. 442  
 Горяйнов С.А. 365, 367, 368  
 Гостюхина А.А. 324, 482  
 Грабеклис И.А. 583  
 Грачева М.А. 325  
 Гребенкина Е.П. 454  
 Гребцова Е.А. 226  
 Грефнер Н.М. 128  
 Гречаная Ю.С. 227  
 Грибанов А.В. 278  
 Григель А.А. 106  
 Григорова И.Л. 123  
 Григорьева Е.С. 199  
 Григорьева М.Е. 80  
 Григорьева О.А. 238, 241, 251  
 Григорьева Ю.С. 31  
 Григорьев П.Н. 19  
 Григорьян Г.А. 88, 149  
 Гриненко Е.Н. 585  
 Гринкевич Л.Н. 187  
 Грифлюк А.В. 15, 32  
 Грицкова А.В. 122  
 Грицына Ю.В. 591  
 Гришачева Т.Г. 220, 227  
 Гришин А.А. 300  
 Гришин В.Г. 581  
 Гришин О.В. 581  
 Гришин С.Н. 434  
 Громова А.А. 187  
 Громова Г.Е. 147, 200, 589  
 Громова Л.В. 558  
 Грохотова А.В. 372, 379  
 Груббэ М.Е. 130, 401, 408  
 Груздева В.А. 149  
 Грушецкая Е.О. 290  
 Грязнова М.А. 227  
 Губарева Л.И. 373, 539  
 Губаревич Е.А. 174, 176  
 Губин Д.Г. 319  
 Гужова И.В. 158  
 Гузеев М.А. 65  
 Гулимова В.И. 290  
 Гулин А.А. 472  
 Гуляева А.С. 203, 526  
 Гуляева Н.В. 352  
 Гуляева Н.В. 25, 143, 151, 155, 160,  
 205, 208, 358  
 Гуляева С.И. 173  
 Гуляков А.А. 536  
 Гурылева А.В. 220, 398, 405  
 Гуряков Д.А. 15  
 Гусакова В.С. 339, 340  
 Гусакова С.В. 339, 340  
 Гусев Д.В. 365  
 Гусев Е.И. 256  
 Гусев О.А. 250  
 Гуфранов Х.Ф. 336  
 Гущина А.С. 432  
 Гущин В.И. 86, 89  
 Гущин Е.И. 340  
 Давлетбаева А.Р. 475, 482  
 Давлетшин Э.Ф. 32, 166  
 Давлиева Л.А. 74  
 Давыдова М.П. 334, 341  
 Дамаданова А.Д. 504  
 Данилина К.К. 383  
 Данилова М.В. 584  
 Данилова М.С. 450  
 Дарбинян А.А. 134  
 Дашинимаев Э.Б. 205  
 Десятяров Р.М. 250  
 Дегтярева А.С. 526  
 Дегтярев Т.С. 585  
 Деев И.Е. 107, 569  
 Деев Р.В. 239  
 Дейкин А.В. 50  
 Дельцов А.А. 508  
 Демкин В.П. 467  
 Демченко Г.А. 342, 545  
 Демченко И.Т. 418  
 Денисова Е.Г. 204  
 Денисов Е.В. 152  
 Дериглазова О.И. 480  
 Деркач К.В. 62, 504, 511, 569  
 Дерновой Б.Ф. 483  
 Дерюгина А.В. 99, 100  
 Дерябина А.К. 12  
 Дерябина И.Б. 30, 134, 200  
 Джаппи Д. 295, 298  
 Джелдубаева Э.Р. 157  
 Джем А.П. 212  
 Джигиль М.А. 402  
 Джунусова Г.С. 361, 406, 475, 482,  
 487  
 Дзугкоева Ф.С. 514, 517  
 Дзугкоев С.Г. 514, 517  
 Дзюман А.Н. 173  
 Диваева Л.Н. 327  
 Дмитриева А.Д. 502  
 Дмитриева Е.М. 384  
 Дмитриева Р.И. 239, 592  
 Дмитриева Ю.В. 558  
 Дмитриенко М.А. 470  
 Добрецов М.Г. 139, 576  
 Добрякова Ю.В. 12, 33  
 Догадкина С.Б. 279, 286  
 Докучаев А.Д. 395  
 Долецкий А.Н. 543  
 Доминова И.Н. 457, 460, 461  
 Доможилова А.А. 545  
 Дордюк В.Д. 402  
 Дорофеева А.И. 99, 121  
 Дорофейкова М.В. 147  
 Дорохов В.Б. 66  
 Дорохов Е.В. 328, 338, 474  
 Дорошенко О.С. 324  
 Дохов М.А. 582  
 Драган С.П. 443  
 Древницкая Т.С. 458  
 Дремин Е.М. 290  
 Дризе Н.И. 117  
 Дробинцева А.О. 582  
 Дрозд У.С. 143, 192  
 Дронь М.Ю. 26, 327  
 Дубинин М.В. 240, 390  
 Дударев А.Н. 113  
 Дунина Н.Е. 341, 504  
 Дутьшева Е.А. 158  
 Дыгало Н.Н. 26, 143, 192, 327  
 Дьякова Е.Ю. 592  
 Дьяков И.Н. 124  
 Дьяконова В.Е. 13, 208  
 Дьяченко А.И. 169  
 Дюжикова Н.А. 191, 210  
 Дюрягина О.В. 114  
 Дя Г.А. 106  
 Дячук В.А. 67  
 Евлахов В.И. 559  
 Евстигнеева П.Е. 320  
 Егозова Е.С. 190, 201  
 Егоркина С.Б. 454  
 Егорова М.А. 445  
 Егорова П.А. 373  
 Егоров А.Ю. 147, 200, 589



- Егоров М.Ю. 310  
 Егоров О.Н. 146  
 Егоров Ю.В. 396, 402  
 Екимова И.В. 62, 65, 111  
 Еликов А.В. 550  
 Елисеева Е.В. 148  
 Елисеева Н.В. 135  
 Елифанов А.В. 292, 331  
 Елсукова Е.И. 85, 560  
 Елфимова А.Э. 477, 483  
 Емануйлов А.И. 70  
 Емелин А.М. 239  
 Еникеев Д.Р. 33  
 Епимахова Е.В. 374  
 Ердяков А.К. 571  
 Еремеев А.А. 252, 276  
 Еремеева Н.А. 206  
 Еремеев С.А. 534  
 Еремин Д.В. 188  
 Ереско С.О. 217, 554  
 Ерзутов А.И. 100  
 Еримбетов К.Т. 246  
 Еркудов В.О. 505  
 Ермакова Е.В. 137  
 Ермакова И.В. 279, 286  
 Ермаков А.М. 153  
 Ермаков П.Н. 204  
 Ермолаева А.М. 570  
 Ермолаева С.А. 178, 313  
 Ермолаев Е.С. 169  
 Ерофеев А.И. 18  
 Ерофеева М.Н. 574  
 Ерофеева Н.О. 453  
 Ершова А.И. 81  
 Ершова Г.В. 302  
 Ершов И.А. 409  
 Есенова М.А. 342  
 Ефименко А.Ю. 237, 238, 241, 251  
 Ефимова Д.В. 434  
 Ефимова Е.В. 319  
 Ефимцев А.Ю. 585  
 Ешмуханбет А.Н. 342  
 Жарков П.А. 228  
 Жданова Д.И. 27  
 Жданова И.В. 62  
 Жданова С.М. 405  
 Жедяев Р.Ю. 233, 338, 342  
 Железнякова Е.В. 480, 493  
 Жёлтиков А.М. 298  
 Желтухина А.Ф. 429  
 Жиганов Л.С. 315, 536  
 Жигулин А.С. 15, 26, 34  
 Жилияков Н.В. 19, 296, 427  
 Житкова А.А. 523  
 Жуйкова Н.С. 374  
 Жукова К.И. 288  
 Жукова О.В. 585  
 Жукова С.И. 472  
 Жукова Ю.Д. 403  
 Жуков В.В. 450, 457, 460, 461  
 Жуков М.С. 146  
 Жуковская М.И. 467  
 Жук С.В. 596  
 Жунусов Н.С. 50  
 Журавлев А.В. 190, 201  
 Журавлева О.А. 257  
 Журавлева Т.В. 257  
 Журавлев М.О. 47, 66  
 Забелинский С.А. 566  
 Заболотская И.В. 257  
 Заборская О.Г. 54, 201  
 Забродская Ю.М. 565  
 Завалин Н.С. 78  
 Заводнов О.П. 480, 493  
 Завьялов В.А. 200, 589  
 Завьялов Е.Л. 363  
 Загайный Э.Д. 421  
 Загулова Д.В. 436  
 Задорожный С.П. 486  
 Зайцева А.А. 586  
 Зайцев А.В. 15, 24, 32, 35, 40, 52  
 Зайцева Л.Г. 447  
 Зайцева О.О. 490  
 Зайцева Т.Н. 276, 340  
 Зайцев В.А. 467  
 Зайцев К.В. 324, 482  
 Зайченко М.И. 88, 149, 195  
 Закирова Н.Ф. 294  
 Закирьянова Г.Ф. 19, 424, 425  
 Залозняя И.В. 352, 355  
 Заломаева Е.С. 190, 201  
 Замай Т.Н. 560  
 Замалиев А.Р. 166  
 Заменяина Е.В. 419  
 Замощина Т.А. 83, 155, 482  
 Зарипова К.А. 235, 246, 250, 253, 265, 565  
 Зарипов Р.Н. 169  
 Захарова А.Н. 539, 594  
 Захаров А.В. 19, 313, 456  
 Захарова В.А. 181  
 Захарова И.О. 23, 505, 567  
 Захарова М.В. 35  
 Захарова Н.Г. 52  
 Захарова Н.М. 591  
 Захарьева Н.Н. 546, 547, 549  
 Зачепило Т.Г. 202  
 Зашихина В.В. 375  
 Заячникова Т.В. 157  
 Зверев А.А. 550  
 Зверева М.Э. 367  
 Згода В.Г. 243, 251  
 Зеленская И.С. 275, 460  
 Зеленцова А.С. 35, 50  
 Зелинская И.А. 343  
 Землянухина Т.А. 413  
 Зенько М.Ю. 414  
 Зернов Н.И. 36, 40  
 Зефилов А.Л. 19  
 Зефилов Т.Л. 397  
 Зибарев Е.В. 437  
 Зиганшин А.У. 434  
 Зинченко Е.А. 172  
 Зинчук В.В. 496, 582  
 Зиятдинова Н.И. 397  
 Злотина А.М. 239  
 Зобова Л.Н. 459  
 Золотарев В.А. 71, 562  
 Золотарёв В.А. 558  
 Зонов А.А. 313  
 Зорина И.И. 505, 506, 511  
 Зорова Л.Д. 95, 96, 512  
 Зоров Д.Б. 95, 96, 512  
 Зубарева А.С. 582  
 Зубарева О.Е. 35, 36, 46, 216, 384  
 Зубарева Т.С. 582  
 Зубарев С.В. 412  
 Зуева И.В. 37  
 Зыкова Л.А. 131  
 Зюзина А.Б. 30, 37  
 Зябишева В.Н. 477, 483  
 Ибрагимова У.М. 288  
 Ибраимов С.Б. 475  
 Иваненко А.В. 294  
 Иванова А.Д. 60, 294, 410  
 Иванова А.О. 229  
 Иванова А.Ю. 562  
 Иванов А.Б. 420  
 Иванов А.В. 294  
 Иванова В.О. 115  
 Иванова Г.Т. 84  
 Иванова Е.С. 134  
 Иванова Л.Е. 590  
 Иванова Л.Н. 516  
 Иванова М.А. 47  
 Иванова О.А. 239, 287, 592  
 Иванова С.А. 384  
 Иванова Т.И. 78  
 Иванов В.В. 173  
 Иванов Д.С. 259  
 Иванов Е.В. 557, 571  
 Иванов М.К. 329  
 Ивановская Е.В. 105, 223  
 Ивановская Ю.А. 105  
 Иванцова О.В. 508  
 Ивашкина О.И. 194  
 Иващенко М.Н. 99, 100  
 Ивлев А.П. 19, 24, 27, 38, 53  
 Ивлев Ю.Ф. 450  
 Ивонин А.Г. 404  
 Ивонина Н.И. 57  
 Игнатова А.А. 228  
 Игнатова Т.С. 162  
 Игнатова Ю.П. 345  
 Игнатьева Е.В. 239, 592  
 Игнатьев П.С. 100  
 Игошкина А.Д. 240  
 Иерусалимский Н.В. 375  
 Иккерт О.П. 511  
 Иконникова Е.С. 459

- Ильина М.А. 47  
Ильчибаева Т.В. 188, 202  
Ильяс А. 527  
Илюха В.А. 189  
Инвияева Е.В. 96  
Инюшкин А.А. 67  
Инюшкина Е.М. 67, 170  
Инюшкин А.Н. 67, 170  
Ионова Е.О. 399  
Ионов О.В. 494  
Ипполитов Ю.А. 328  
Исаева В.Л. 454  
Исаева М.О. 247  
Исаев М.Р. 300  
Исакова Л.С. 148  
Исакова Т.С. 67  
Исенгулова А.А. 197  
Искандарова Ю.В. 420  
Ишбулатов Ю.М. 334  
Кабанова Н.В. 109, 452, 463  
Кабачкова А.В. 511, 539  
Кабирова А.А. 137  
Каденов А.Н. 355  
Кадиева А.И. 513  
Кадырова Ж.С. 482  
Казакова Т.В. 80, 356  
Казаков Е.П. 512  
Казанский В.Е. 595  
Казанцева А.Ю. 571, 577  
Казанцева Д.В. 127  
Казанцев В.Б. 303  
Калаева Д.Б. 367  
Калашников В.Е. 250, 254  
Калгин К.В. 304  
Каликова Л.Б. 487  
Калинина А.Д. 135  
Калинина Н.И. 97  
Калинина С.Н. 189  
Калинина Т.С. 143, 152, 192  
Калиниченко А.Л. 295  
Калинкин А.Л. 170  
Калитин К.Ю. 135  
Калиткина К.А. 420  
Калугина К.К. 596  
Калуев А.В. 189  
Камаева В.Е. 113  
Каманюк А.П. 527  
Камарян В.С. 40  
Каменцева Р.С. 108, 110  
Каминская Я.П. 202  
Камкин А.Г. 593, 595  
Камкина О.В. 595  
Камчатников А.Г. 543  
Капелько В.И. 332  
Капилевич Л.В. 539, 594  
Капитунова А.И. 460  
Каплан А.Я. 301, 303, 306, 311  
Капустина А.В. 435  
Карабекян Е.О. 232, 388  
Караваев А.С. 334, 556  
Каравашкина Т.А. 518  
Карасева А.Б. 112  
Карганов М.Ю. 178  
Кардаш Е.В. 213  
Карелина Т.В. 47  
Каретникова Е.С. 100  
Каржаубаев Р.М. 342  
Каримова Е.Д. 203, 375, 526  
Каримова Р.Г. 58  
Карнаева А.Е. 294  
Карнишкина О.Ю. 139  
Карогодина Т.Ю. 25  
Карпенко Е.А. 150  
Карпенко М.Н. 15, 146, 356  
Карпикова Т.С. 338  
Карпинская В.Ю. 460  
Карпичева О.Е. 254  
Карпов А.А. 347  
Карпова Н.С. 197  
Карпушев А.В. 130  
Карташов С.И. 300, 377  
Кархов А.М. 392, 403  
Карыпова Б.К. 482  
Касанова Н.Р. 557  
Касимова С.К. 180  
Касумян А.О. 449  
Катаев Д.А. 546  
Катруха А.Г. 60, 410  
Катруха В.А. 294  
Катруха И.А. 60  
Катунцев В.П. 171, 272  
Каун В.А. 543  
Кацнельсон Л.Б. 395, 401  
Каширина Д.Н. 58, 59, 267  
Кваша И.Г. 150  
Кветной И.М. 497, 582  
Квичанский А.А. 352, 358  
Кельмансон И.В. 294  
Керкешко Г.О. 352, 355  
Кибиткина А.А. 203  
Килимник В.А. 470, 560  
Ким А.Е. 486  
Ким Е.А. 128  
Кирасирова Л.А. 528  
Киреева А.В. 340  
Киреев К.С. 260  
Кириленков К.В. 317  
Кирилина В.М. 561  
Кирпичева А.С. 115  
Кирьянов А.Б. 484  
Китов В.В. 264, 273, 277, 278  
Кичкайло А.С. 560  
Кладченко Е.С. 416, 564  
Класс А.Л. 391, 412  
Клеева Д.Ф. 309, 310  
Клейменов С.Ю. 234, 244  
Клешнев Е.А. 528  
Клещев М.А. 329, 499  
Клименко Е.С. 239, 247  
Климова М.Е. 210  
Клинникова М.Г. 322  
Кличханов Н.К. 566  
Клочков А.С. 263  
Клумова С.Б. 529  
Ключерев Т.О. 94  
Ключникова М.А. 150  
Ключникова П.С. 574  
Кнутова Н.С. 268  
Кнышенко М.П. 431  
Княжецкая Л.О. 232  
Князева В.М. 379  
Князева И.Р. 79  
Князева М.В. 530, 585  
Князев Г.Г. 370  
Князькина М.И. 67  
Кобалава Ж.Д. 228  
Кобяков Н.Г. 335  
Ковалева А.А. 227, 320  
Ковалева А.В. 547, 548  
Ковалев А.И. 442  
Ковалёв А.И. 532  
Ковалев В.И. 27  
Ковалев Г.И. 198, 386  
Коваленко А.А. 35, 46  
Коваленко М.Э. 328  
Ковальзон В.М. 63  
Ковш Е.М. 204  
Ковязина М.С. 389  
Кожаниязова А.Н. 342  
Кожевникова Е.Н. 108, 195  
Кожевникова И.С. 484  
Кожухов С.А. 446  
Козлов А.В. 540  
Козлова Л.И. 376  
Козловский С.А. 524  
Козляева Е.В. 54  
Козунова Г.Л. 376  
Козырева А.В. 214, 510  
Койбасова Л.У. 545  
Кокорина А.К. 310  
Кокуева М.А. 55, 266, 274  
Кокурина Е.В. 369  
Кокурина Т.Н. 174, 176  
Колбаев С.Н. 22  
Колесникова В.А. 365  
Колесникова И.С. 223  
Колесников С.С. 109, 110, 451, 452, 463, 470  
Колинъко Н.Г. 119  
Коллантай О.В. 594  
Колмыков С.К. 329  
Колобовникова Ю.В. 436  
Коломеец Н.Л. 404  
Коломийцев В.Г. 530  
Коломина Е.С. 120, 205  
Колосова Н.Г. 94  
Кольцова Е.Ю. 523  
Комарова А.Д. 63  
Комарова Ю.С. 302  
Комкова О.П. 90, 92, 507, 509

- Комкова Ю.Н. 287  
 Комков И.Б. 532  
 Комлева П.Д. 186  
 Комлева Ю.К. 497  
 Комольцев И.Г. 151, 160  
 Комышева Н.П. 143, 192, 327  
 Комякова М.Е. 111  
 Конакова Т.А. 367  
 Конашенкова А.Т. 67, 580  
 Кондратенко Е.И. 180  
 Кондратенко Р.В. 46  
 Кондратьев С.А. 565  
 Кондрахин Е.А. 386  
 Коноваленко Ю.А. 79  
 Коновалова Е.В. 314  
 Коновалова С.П. 140  
 Коновалов П.В. 395  
 Конышева Ю.Г. 373  
 Коняев И.Д. 547  
 Копанева В.П. 455  
 Коптюг И.В. 363  
 Копылова Г.В. 234, 244, 248, 249, 395, 406  
 Копылова Е.Е. 110  
 Копылова Е.Е. 109, 470  
 Копылов А.М. 364, 365  
 Коренькова О.М. 43, 54  
 Корженевский Д.А. 294  
 Кормилец Д.Ю. 325  
 Корнев А.Н. 209  
 Корнеев А.А. 522  
 Корнилова Е.С. 108, 110  
 Корнюшин О.В. 343  
 Коробкина Ю.Д. 343  
 Корокозова М.В. 415  
 Королева И.В. 86  
 Королева К.С. 137  
 Королёва К.С. 140  
 Король Ю.Д. 331  
 Коростелева М.М. 550  
 Короткова Т.А. 12, 33  
 Коршунова А.А. 344  
 Коршунова Н.Г. 461  
 Корягина А.А. 33, 205  
 Корякина М.М. 161  
 Коряк Ю.А. 267, 268  
 Косолапова И.В. 328  
 Костанян Д.Г. 461  
 Костарева А.А. 239, 247, 592, 596  
 Кострюков П.А. 151, 155, 160  
 Костюк А.И. 294  
 Костюнина О.В. 151, 160  
 Косцова Н.Г. 119  
 Косырькова А.В. 365, 367  
 Котенкова Е.В. 360, 462, 465  
 Котихина Е.Е. 405  
 Котова В.В. 457  
 Котова Д.А. 294  
 Котова П.Д. 452, 463  
 Котов О.В. 262  
 Котровская Т.И. 276, 533  
 Кохан А.С. 416, 564  
 Кохан А.Ю. 331  
 Кочергин А.Ю. 268  
 Кочкина Е.Н. 109, 110  
 Кочнева А.А. 140  
 Кочурова А.М. 234, 244, 248, 249, 395, 406  
 Кошеверова В.В. 108, 110  
 Кошелев А.Г. 146  
 Кошелева Н.В. 111, 115  
 Кошелев В.Б. 230, 501, 557  
 Кравченко О.К. 437  
 Кравчук А.Д. 365  
 Крайнев В.Д. 536  
 Красавин Е.А. 315  
 Красичков А.С. 347  
 Крашенинникова А.А. 213  
 Кремнева Е.И. 389  
 Кречетова Л.В. 96  
 Кривенко А.С. 511  
 Кривова Ю.С. 290  
 Кривой И.И. 234  
 Криволапчук И.А. 288  
 Кривцов А.В. 371  
 Кризская С.С. 175  
 Крикленко Е.А. 547, 548  
 Кропотов Ю.Д. 181, 182  
 Кротенкова М.В. 389  
 Кротенко Н.М. 127  
 Крупа Р.А. 530  
 Крупина Н.А. 144  
 Крутецкая З.И. 221, 519  
 Крутецкая Н.И. 221  
 Кручинина О.В. 279, 534  
 Крыжановский С.А. 399  
 Крылова Ю.С. 582  
 Крылов Б.В. 136, 141  
 Крылов В.В. 405  
 Крючкова О.А. 175  
 Кубарева А.М. 150  
 Кубряк О.В. 260  
 Кубузова Е.В. 239  
 Кубяк А.Е. 310  
 Кудряшов А.А. 91  
 Кудряшов В.В. 260  
 Кужугет С.М. 38  
 Кузик В.В. 573  
 Кузичкин Д.С. 257, 268, 269  
 Кузнецова В.С. 504, 568  
 Кузнецова Е.А. 425  
 Кузнецова Е.В. 462  
 Кузнецова Н.Н. 357  
 Кузнецова О.В. 291  
 Кузнецова О.С. 212  
 Кузнецов Г.А. 458  
 Кузнецов С.В. 357  
 Кузубова Е.В. 35  
 Кузьмина А.Ю. 345, 438  
 Кузьмина Д.М. 120, 121, 205, 206  
 Кузьмин В.С. 70, 129, 131, 332, 392, 402, 403  
 Кукоба Т.Б. 260  
 Кукушкина И.В. 243  
 Кулакова Т.С. 231  
 Кулебякин К.Ю. 97  
 Кулешова О.Н. 151  
 Кулешов С.В. 586  
 Куликов А.А. 14, 27  
 Куликова Е.А. 186  
 Куликова Е.Д. 356  
 Куликов В.П. 418  
 Кульчицкий В.А. 134, 136  
 Кундупьян О.Л. 377  
 Кундупьян Ю.Л. 377  
 Кунникова К.И. 280  
 Куприянова Д.С. 321, 324  
 Купцова А.М. 397  
 Курбанова О.Э. 275  
 Курганский А.В. 522  
 Курзина Н.П. 187  
 Курляндчик Т.С. 516  
 Курмазов Н.С. 65  
 Куропаткина Т.А. 336  
 Курочкина Н.С. 238, 241, 242, 243  
 Курсанов А.Г. 395, 401  
 Курьянова Е.В. 392, 403, 411  
 Кутенков О.П. 79, 324  
 Кутепов С.М. 219  
 Кутина А.В. 515  
 Кутукова Н.А. 124  
 Кухарева И.Н. 321  
 Кухарева Т.А. 416, 564  
 Лавров И.А. 166, 168  
 Лагарькова М.А. 60, 106  
 Лазарева Н.А. 25, 155, 208, 352  
 Лазарев В.Ф. 158  
 Лакиза Л.Ю. 273  
 Лакомкина А.С. 475, 493  
 Лакомкин В.Л. 332  
 Лактионова Т.К. 150  
 Ламаш Н.Е. 224  
 Ланин А.А. 294, 296, 298  
 Ланшаков Д.А. 26, 143, 152, 192  
 Лапина А.Е. 28  
 Лапшина К.В. 62, 111  
 Лапшин Д.Н. 449  
 Ларина И.М. 256, 257, 267  
 Ларькова И.В. 313, 486  
 Латанов А.В. 193, 315  
 Лашуков П.В. 583  
 Лебедев А.А. 554  
 Лебедева А.В. 307  
 Лебедева-Георгиевская К.Б. 185, 212  
 Лебедева И.Ю. 572  
 Лебедева О.С. 60, 106  
 Лебедева С.А. 89, 515  
 Лебедев И.А. 504, 568  
 Лебедев М.А. 301, 303, 306, 308, 310, 311, 431, 525

- Лебедев П. А. 239  
 Леванова Т. А. 307  
 Левик Ю. С. 261  
 Левина А. Д. 449  
 Левина И. С. 502  
 Левкович К. М. 206  
 Левочкина Э. Д. 538  
 Левченко В. Ф. 531  
 Леднев Е. М. 233, 241, 242, 251, 507, 540  
 Лейберова А. К. 400  
 Лемехова В. А. 223  
 Ленина О. А. 42, 426  
 Леонтьева Д. О. 582  
 Лепунова О. Н. 292, 331  
 Лимаев И. С. 239  
 Лимонова А. С. 81  
 Липатов И. А. 146  
 Липина Т. В. 111  
 Липницкая М. А. 16, 188  
 Липшиц М. И. 261  
 Лисачев П. Д. 187  
 Лисенкова Д. А. 27  
 Лисина С. В. 284  
 Литвинова Л. В. 539  
 Литвинов Р. А. 288  
 Литовченко О. Г. 346, 484  
 Лихоманова Е. Н. 547, 548  
 Лобанова М. В. 421  
 Лобанова М. И. 481  
 Лобов Г. И. 71, 84, 87  
 Ловать М. Л. 207  
 Логвиненко Т. И. 381  
 Логвинова Д. С. 234, 244  
 Логинова Н. А. 39, 532  
 Логинова Т. П. 485, 490  
 Ломакин Д. И. 522  
 Ломтева Н. А. 158, 180  
 Лопатина Е. В. 72, 101, 428  
 Лопатин А. И. 72  
 Лопатина Н. Г. 202  
 Лопатина О. Л. 156, 207  
 Лощагина Ю. А. 576  
 Лощенов В. Б. 368  
 Луговая Е. А. 283  
 Лукин А. А. 146  
 Лукина Е. А. 79  
 Лукин С. В. 320  
 Лукичёва Н. А. 264  
 Лукошкова Е. В. 332  
 Лукшин В. А. 335  
 Лукьяненко Л. М. 331  
 Лундина Д. В. 534  
 Луничкин А. М. 444, 447, 471  
 Лучицкая Е. С. 59, 261  
 Лучкин А. В. 121  
 Лушникова Е. Л. 322  
 Лысенко А. В. 391, 412  
 Лысенко Е. А. 486  
 Лысенко Л. А. 567  
 Лысенко Л. В. 316  
 Лысенко Н. Е. 153  
 Лысова Н. Ю. 262, 274  
 Лычева Н. А. 476  
 Львова И. Д. 236, 250, 254  
 Любашина О. А. 73, 75  
 Любов В. С. 345  
 Людыно В. И. 39  
 Люкманов Р. Х. 459  
 Ляксо Е. Е. 280, 528  
 Лямзаев К. Г. 120  
 Лямин О. И. 63  
 Лянг О. В. 294  
 Ляпина Л. А. 80  
 Ляховецкий В. А. 162, 167, 460, 522  
 Ляшедько С. П. 442  
 Мартынова О. В. 388  
 Майбородин И. В. 322  
 Майстренко Е. А. 146  
 Макарова Е. Н. 572, 577  
 Макарова И. И. 345  
 Макарова Т. П. 74  
 Макичян А. Т. 40  
 Маклецова М. Г. 153  
 Маковка Ю. В. 154  
 Маковская Л. А. 270  
 Максимова А. С. 346  
 Максимов А. Л. 473, 480  
 Максимова Н. С. 54  
 Максимов В. И. 503, 508  
 Макуха Ю. А. 350  
 Маланчук И. Г. 377, 379  
 Малахов Д. Г. 377  
 Малахов М. В. 183, 469  
 Малашин Р. О. 521  
 Малашичева А. Б. 112  
 Малиева Е. И. 549  
 Малиновская Н. А. 156, 181, 418  
 Малкин С. Л. 40  
 Маломуж А. И. 117, 426, 427, 433  
 Малука М. В. 549  
 Малыгин В. М. 194  
 Малышева О. В. 144  
 Малышев А. Ю. 18, 50  
 Малышок Д. Э. 554  
 Мальков А. Е. 295  
 Мальцева Е. А. 172  
 Мальцев А. Н. 360, 462  
 Мальцев Д. В. 327  
 Мальцев Д. И. 295, 298  
 Малявко А. А. 229, 519  
 Мамбетакунова Р. К. 406, 482  
 Мамедова Д. И. 155, 208  
 Маммедова Д. Т. 112  
 Мамохина У. А. 383  
 Манаева И. Н. 284  
 Мангилева Д. В. 395, 401  
 Манжурцев А. В. 122  
 Маничев И. А. 178  
 Манолова А. О. 352, 358  
 Мантова А. Р. 536  
 Мануйлов В. М. 320  
 Мануйлов Г. В. 146  
 Манухова Л. А. 238, 241  
 Манько О. М. 463  
 Манюхина В. О. 380, 382  
 Маргарян А. Г. 515  
 Маргиева О. И. 517  
 Маргулис Б. А. 158  
 Марей М. В. 238, 241  
 Маринина К. С. 373  
 Маринич И. И. 159  
 Маркевич В. А. 12, 33  
 Маркель А. Л. 154  
 Маркин А. А. 257  
 Маркина Е. А. 257  
 Марков А. Г. 101  
 Марков А. Л. 490  
 Марков М. А. 341  
 Мартынова А. В. 378, 385  
 Мартынова О. В. 206  
 Мартьянов А. А. 105  
 Маршалкина П. С. 284  
 Маршинская О. В. 80, 356  
 Марьянович А. Т. 325  
 Марьяновская Т. А. 313  
 Маряшев А. М. 367  
 Маслово О. А. 302  
 Маслоков А. П. 561  
 Маслоков П. М. 73  
 Масс А. М. 464  
 Масчан А. А. 228  
 Матвеева Д. К. 93  
 Матвеева М. В. 307  
 Матчанов А. Т. 505  
 Матыцин В. О. 486  
 Матюшенко А. М. 234, 244, 248, 249, 595  
 Махновский П. А. 233, 241, 242, 243, 507, 540  
 Мацулевич А. В. 128, 328  
 Мацулевич Н. Н. 128, 328  
 Мачинская Р. И. 522  
 Мачихин А. С. 131, 220, 398, 405  
 Медведева А. В. 190, 198, 201  
 Медведева А. Д. 387  
 Медведева А. С. 303  
 Медведева Н. А. 60, 336, 410  
 Медведева О. А. 537  
 Медведев В. А. 376  
 Медведев О. С. 336, 562  
 Медведев С. В. 369  
 Межеричский М. И. 208  
 Мейгал А. Ю. 259, 262, 269, 564  
 Мейер А. В. 361  
 Мелентьева Д. М. 36, 40  
 Мельников А. А. 278, 313, 459, 541  
 Мельницкая А. В. 519  
 Мельничук С. В. 467  
 Меметова К. С. 379

- Меншуткин В.В. 531  
 Меньшикова Г.Я. 529  
 Меньщиков П.Е. 122  
 Меркульева Н.С. 165, 167, 465, 522  
 Мешалкина Д.А. 453  
 Мидзяновская И.С. 41, 195  
 Миленина Л.С. 221  
 Милехина О.Н. 448, 464, 469  
 Милицкова А.Д. 166, 168  
 Миллер Н.В. 459  
 Милованова К.Г. 592, 594  
 Мильченко Н.О. 125  
 Милютин Ю.П. 352, 355, 363  
 Минакина Д.А. 316  
 Мингалёва Н.С. 509  
 Миндубаева Ф.А. 393  
 Миненко И.А. 81  
 Мирзоев Т.М. 245, 594  
 Мирзоян К.В. 330  
 Мирзоян Р.С. 198  
 Миронова Г.Д. 591  
 Миронова Е.С. 582  
 Миронюк И.С. 157  
 Мирошников А.А. 306  
 Мирошникова С.С. 543  
 Мирошниченко И.В. 172, 197  
 Мирошниченко С.М. 113  
 Митенев А.В. 31  
 Митрофанов А.А. 383  
 Митрохин В.М. 595  
 Митрошина Е.В. 150, 415  
 Митяшова О.С. 572  
 Мифтахов Р.Р. 154  
 Михайленко В.А. 579  
 Михайлова В.Б. 130  
 Михайлова Г.З. 591  
 Михайлова Е.А. 121  
 Михайлова Е.В. 409  
 Михайлова Е.О. 14  
 Михайлова Е.Р. 158  
 Михайлова Л.А. 42, 172  
 Михайлова С.В. 541  
 Михайлов С.П. 412  
 Михалищина А.С. 421  
 Михалкин А.А. 73, 465, 522  
 Михашенок Д.Н. 110  
 Михеева И.Б. 240  
 Михеева Т.В. 322  
 Михель А.В. 351, 352, 355, 358, 363  
 Мишуков А.А. 221  
 Могровян А.В. 134  
 Мойса С.С. 498  
 Моисеева Ю.В. 155  
 Моисеев С.А. 542  
 Моисеенко В.Л. 364  
 Мокрушина Е.А. 44  
 Молодовская И.Н. 477, 483  
 Молодых О.П. 508  
 Молчанова А.И. 423  
 Момот А.П. 219  
 Монтвила Е.К. 572  
 Моргунова Г.В. 120  
 Морина И.Ю. 147, 501, 573  
 Морозов А.В. 189  
 Морозова Е.А. 213  
 Морозова М.В. 195, 306, 311  
 Морозова О.Ю. 90, 141, 573  
 Морозов С.А. 589  
 Морозов С.Г. 199  
 Москалюк В.С. 186  
 Мосягина А.И. 497  
 Моганова Е.С. 233  
 Мошкина М.В. 155  
 Мошкин М.П. 568  
 Мошкин Ю.М. 568  
 Мошонкина Т.Р. 162, 164, 457  
 Мощенко А.А. 104, 294, 295, 298  
 Мулик А.Б. 438, 476  
 Муллакаева А.И. 104  
 Муравьев А.В. 223  
 Муранова Л.Н. 30, 49, 134, 200  
 Муровец В.О. 71, 79, 558, 562  
 Мусиенко П.Е. 163, 167  
 Мустакимов С.Р. 258  
 Мустафин А.А. 74  
 Мустафина А.Р. 296  
 Мутиг К. 515  
 Мухамедиева Л.Н. 583  
 Мухамедшина Я.О. 32, 166  
 Мухамедьяров М.А. 19, 42, 557  
 Мухаметова Э.Р. 166, 168  
 Мухаметшина Л.Ф. 295, 298  
 Мухаммадиев Риш С. 557  
 Муха О.Ю. 135  
 Мухина И.В. 54, 115, 120, 121, 193,  
 201, 205, 206, 303, 382, 405  
 Мухин В.Н. 328  
 Мухлынина Е.А. 113, 400  
 Мухутдинова К.А. 19, 565  
 Мыльченко И.В. 478  
 Мырина В.П. 563  
 Мысин И.Е. 531  
 Мясникова А.С. 376  
 Мячина Т.А. 395, 400, 406, 410  
 Набиев С.Р. 236, 595  
 Нагибов А.В. 134  
 Нагиев К.К. 42  
 Нагорнова Ж.В. 209, 305, 308, 371,  
 372, 379, 390, 525  
 Надей О.В. 409  
 Надточенко В.А. 472  
 Назаренко А.С. 550  
 Назаренко Е.А. 63  
 Назарова М.А. 81  
 Найдено С.В. 574, 576  
 Наймушина А.Г. 380  
 Наливаева Н.Н. 415  
 Насибуллина А.О. 311  
 Насретдинов А.Р. 456  
 Наточий И.О. 85  
 Наточин Ю.В. 3, 10  
 Науменко В.С. 16, 188, 202  
 Наумова А.А. 19, 31, 38, 53  
 Наумова Л.И. 398  
 Наумова С.М. 380  
 Начарова М.А. 289  
 Негореева И.Г. 328  
 Недогреева О.А. 155, 205, 208  
 Неклюдова А.К. 282  
 Некрасова М.А. 189, 466  
 Некрасова М.В. 360, 465  
 Некрасова Ю.Ю. 316  
 Немировская Т.Л. 235, 246, 250  
 Немолочная Н.В. 290  
 Ненашева А.В. 270, 544  
 Непша Т.А. 113  
 Нестеренко А.М. 294  
 Нестерова С.А. 82  
 Нестерова Т.М. 395, 409  
 Нефедова В.В. 234, 244, 248, 249  
 Нефельд Е.Е. 532  
 Нехорошев Е.В. 214  
 Нечаев Д.И. 448, 464, 466, 469  
 Нечипуренко Д.Ю. 123  
 Нигматуллина Р.Р. 74, 393  
 Низамов Ш.Р. 250  
 Никитина В.А. 128  
 Никитина Е.А. 190, 198, 201  
 Никитина Л.В. 236, 253, 595  
 Никитин Е.С. 14  
 Никиточкина С.Ю. 93  
 Никифоров А.А. 78  
 Никифоров В.С. 336  
 Никишена И.С. 181, 372  
 Николаева А.А. 364  
 Николаева Д.А. 466  
 Николаева Е.И. 280, 281  
 Николаев А.С. 280  
 Николаева С.Д. 31  
 Николаева Т.М. 60  
 Николаев П.П. 447  
 Николенко В.Н. 147  
 Николенко Е.Д. 312, 313, 317  
 Никонова М.И. 312  
 Никонова С.М. 437  
 Никулин В.В. 81  
 Нисанова С.Н. 505  
 Нифантова Н.В. 43, 54  
 Ниязова Ю.И. 393  
 Новикова Е.Г. 508  
 Новикова Е.С. 467  
 Новикова М.Р. 151, 155, 160, 208  
 Новикова Н.С. 71  
 Новикова О.М. 319  
 Новикова Ю.А. 93  
 Новиков В.А. 209  
 Новичкова Г.А. 228  
 Новожилова Н.В. 317  
 Норкина М.В. 381  
 Носикова И.Н. 270, 273

- Носов Г.А. 104  
 Носовский А.М. 257, 407, 463  
 Нотова С.В. 80  
 Нужина Н.С. 382  
 Нужнова А.А. 27  
 Нурбеков М.К. 197  
 Нурмаханова Б.А. 342  
 Нуруллин Л.Ф. 114, 258, 426, 427  
 Обвинцева О.В. 246  
 Оберган Т.Ю. 80  
 Обухова Т.С. 380, 382  
 Обыденный С.И. 221  
 Овечкина А.В. 364  
 Овечкин А.О. 401, 408  
 Овчинников Е.Н. 114  
 Оганян Т.Э. 149, 570  
 Огиенко А.А. 108  
 Огородникова Е.А. 86, 444, 447  
 Одношивкина Ю.Г. 394, 407  
 Озеров Д.С. 583  
 Ольшанский А.С. 432  
 Онуфриев М.В. 143  
 Ордян Н.Э. 144  
 Орехова Е.В. 380, 382  
 Орлова А.А. 594  
 Орлова М.А. 241, 251  
 Орлова Н.И. 291  
 Орлов А.Ю. 554  
 Орлов В.А. 300, 377  
 Орлов О.И. 233, 236, 257  
 Осадчий А.Е. 307, 309, 310, 316  
 Осадчук А.В. 329, 499  
 Осадчук Л.В. 329, 499  
 Осипова А.А. 18, 50  
 Осипова Г.С. 354  
 Осипов В.Ю. 586  
 Осипов Г.В. 405  
 Оспанов А. 368  
 Оспанова М.Д. 393  
 Островский М.А. 10, 472  
 Остроухова И.О. 210  
 Отлыга Д.А. 290  
 Ощепков Д.Ю. 154  
 Павленко В.Б. 289  
 Павленко С.И. 67  
 Павлова А.К. 43  
 Павлов А.В. 589  
 Павлова Г.В. 88, 364, 365, 366, 367, 368  
 Павлова Е.Н. 353  
 Павлова И.В. 88, 149, 211  
 Павлова М.Б. 210  
 Павлова С.А. 366  
 Павлова С.В. 364  
 Павлов Д.А. 165  
 Павлюченкова А.Н. 98  
 Падерин Н.М. 211  
 Пази М.Б. 62  
 Палиева Н.В. 480  
 Пальцев М.А. 497  
 Панасевич Е.А. 383  
 Панина Ю.А. 156, 181, 497  
 Панкин М.С. 450  
 Панкрашева Л.Г. 82  
 Панова А.С. 294  
 Панова Э.В. 189  
 Панов Н.В. 39, 532  
 Пантелеев М.А. 119, 221, 222, 223, 225, 228, 343  
 Панфилова Е.А. 206, 388  
 Панюков В.А. 181  
 Панюшин С.К. 297  
 Паринов Р.А. 175  
 Парнова Р.Г. 102  
 Паровичникова Е.Н. 117  
 Парсамян Р.Р. 47  
 Парсегиан Л.М. 134  
 Паршин К.С. 169  
 Паршукова О.И. 477  
 Пасатецкая Н.А. 72, 101, 559  
 Пастушкова Л.Х. 257, 267  
 Пахомов К.В. 359  
 Пацап О.И. 294  
 Певзнер И.Б. 95, 96, 512  
 Пеева О.Д. 153  
 Пелевин А.Л. 187  
 Пеннийнен В.А. 139  
 Перевезенцев А.А. 185, 212  
 Переверзева Д.С. 383  
 Перевознюк Г.С. 303  
 Переломова И.В. 82  
 Перенков А.Д. 150  
 Перепелкина О.В. 88  
 Пермяков А.А. 148  
 Першин В.И. 54, 115  
 Пескова А.Е. 564  
 Пестерева Н.С. 15, 356, 558  
 Петинати Н.А. 117  
 Петренко Н.Е. 186  
 Петрин А.А. 360  
 Петрицев Н.Н. 220, 227  
 Петров А.М. 19, 394, 407, 424, 425, 428, 558, 565  
 Петров К.А. 37, 42, 426  
 Петропавловская Е.А. 448  
 Петроченко Е.П. 223  
 Петухова Е.О. 116  
 Печальнова А.С. 568  
 Печальнова А.С. 511  
 Печенкова Е.В. 270  
 Печерица М.А. 347  
 Печников А.А. 583  
 Пешкова М.А. 115  
 Пивина С.Г. 144  
 Пигарева Я.И. 303  
 Пилюгин Н.С. 431  
 Пимашкин А.С. 303  
 Пирадов М.А. 389  
 Писарев Э.К. 367  
 Писарюк А.С. 228  
 Пискаев А.А. 270  
 Платошкина Е.Е. 550  
 Плахова В.Б. 135, 137  
 Плескачева М.Г. 194  
 Плотникова Е.А. 166  
 Плотникова Э.П. 313, 486  
 Плотников Е.Ю. 95, 96, 118, 512  
 Плохотюк Е.Н. 56  
 Пляченко Д.Р. 300  
 Поварнина П.Ю. 46  
 Подвигина Д.Н. 590  
 Подвигина Т.Т. 509  
 Подгорный О.В. 295, 298  
 Подзорова С.А. 139  
 Подоплелова Н.А. 119, 127, 221  
 Поздняков А.В. 209  
 Позднякова Н.В. 79  
 Покоева З.А. 346  
 Покровский В.М. 239  
 Полевщиков А.В. 124  
 Полежаева Т.В. 490  
 Полетаева И.И. 88  
 Полещук В.В. 153  
 Политыко Ю.К. 229, 519  
 Полозова А.И. 57  
 Полозова М.И. 20, 431  
 Полозов А.С. 558  
 Полохов Д.М. 228  
 Полунин А.И. 398  
 Полунин И.Н. 398, 481  
 Полякова А.П. 116  
 Поляков А.В. 257  
 Поляков Е.Л. 553  
 Поляков Ю.И. 182, 184  
 Поляниченко А.А. 533  
 Помелова К.Д. 161  
 Пономарева Д.Н. 116  
 Пономарев В.А. 181  
 Пономарёв И.И. 273  
 Пономаренко В.И. 334, 556  
 Пономаренко Е.А. 228  
 Попкова И.А. 592  
 Попков В.А. 95, 512  
 Попов А.В. 298  
 Попова М.А. 478  
 Попова Н.К. 188  
 Попова Н.М. 500  
 Попова О.В. 58, 59, 407  
 Попова С.С. 591  
 Попов Б.В. 499  
 Попов В.В. 452, 466  
 Попов В.С. 97  
 Попов Д.В. 233, 237, 238, 241, 242, 243, 251, 507, 540  
 Попугаева Е.А. 36, 40  
 Попыванова А.В. 161, 206  
 Попыванов Д.В. 490  
 Поройков В.В. 36  
 Портнова Г.В. 387  
 Поселянинов А.С. 401, 408

- Постников А.Б. 60  
 Постникова Т.Ю. 15, 32, 52  
 Постнова М.В. 91  
 Потапова Д.А. 429  
 Потапова М.С. 229  
 Потапова С. 354  
 Потапова С.С. 359  
 Потапов И.А. 432  
 Потапов Ю.Г. 372, 390  
 Потехина А.А. 211  
 Потехина Е.П. 294  
 Потолицына Н.Н. 487  
 Потоскуева Ю.К. 236  
 Почечуев М.С. 294  
 Правикова П.Д. 516  
 Прасолова М.А. 329  
 Прибышина А.К. 202  
 Примаченко Г.К. 264, 271, 272  
 Присный А.А. 222, 226  
 Продиус П.А. 382  
 Прокопец Д.А. 284  
 Прокофьев А.О. 380, 382  
 Пронина Т.С. 353  
 Пронин И.Н. 364, 365, 367, 368  
 Пронин С.В. 530  
 Проничев И.В. 44  
 Просвирнин А.В. 332  
 Просвирнина Т.А. 534  
 Просекина Е.А. 83  
 Проскура А.Л. 29, 313  
 Проскура Е.Ю. 52  
 Протопопов В.А. 252, 253  
 Прохоров Д.Ю. 82  
 Прохоров М.Д. 334, 556  
 Проценко Ю.Л. 400  
 Прочий Р.Р. 268  
 Прошева В.И. 483  
 Прощина А.Е. 290  
 Пруцкова Н.П. 520  
 Птуха М.А. 187  
 Пугачев К.С. 183, 469  
 Пугачев Р.О. 183, 469  
 Пуговкин А.П. 505  
 Пунина П.В. 90, 141  
 Пунин Ю.М. 92  
 Пупо Мачарашвили Д.Д. 83  
 Пучкова А.А. 177, 264, 271, 272, 342  
 Пушкарёв Б.С. 346  
 Пчицкая Е.И. 20, 28, 31, 45, 179, 430, 431  
 Пшемьский М.А. 340  
 Пьянков А.А. 409  
 Пятин В.Ф. 302, 378, 385, 528  
 Раваева М.Ю. 157  
 Рагимов Р.М. 318, 323  
 Рагинов И.С. 557  
 Радыш И.В. 119, 125, 417, 550  
 Раевский Р.И. 294  
 Разживин В.А. 532  
 Раззорова Е.А. 128  
 Разумникова О.М. 281, 534  
 Разумов И.А. 363  
 Ракитина И.С. 581  
 Ракицкая В.В. 144  
 Раковская А.В. 20, 45  
 Ральченко И.В. 331  
 Рамазанова И.Ф. 296  
 Рамендик Д.М. 587  
 Рапота Д.Д. 294  
 Ратушный А.Ю. 97, 421  
 Ратушняк А.С. 29, 313  
 Рахматуллина Ф.Ф. 154  
 Рашкаускайте В.А. 340  
 Ребрейкина А.Б. 381, 461  
 Ревещин А.В. 88  
 Ревокатова Д.П. 111, 115  
 Редина О.Е. 154  
 Рейтузов В.А. 530  
 Рейх А.П. 196  
 Реутов В.П. 422  
 Решетникова В.В. 300  
 Ризванов А.А. 42  
 Рихирева Г.Т. 153  
 Рогачевская О.А. 109, 110, 452, 463, 470  
 Рогачевский И.В. 135, 137  
 Рогинская А.И. 46  
 Рогозин П.Д. 46  
 Рогозин С.С. 505  
 Родин В.А. 367  
 Родионова В.В. 567  
 Родионов Г.И. 386  
 Родькин С.В. 153  
 Рожкова Г.И. 325, 447  
 Рожков В.П. 52, 282  
 Рожнов В.В. 63  
 Розанова О.И. 472  
 Розанов И.А. 86  
 Розанов Н.Н. 588  
 Розов А.В. 154, 295, 298  
 Розумбетов К.У. 505  
 Рокеах Р.О. 395, 409, 412  
 Романихин Ф.И. 562  
 Романишкин И.Д. 368  
 Романова И.В. 409, 501, 574  
 Романова И.Д. 170  
 Романова О.Л. 417  
 Романов П.В. 266, 272  
 Ромащенко А.В. 462  
 России Б.Н. 395  
 Ростов В.В. 79, 324  
 Ротов А.Ю. 453, 466  
 Роцевская И.М. 57, 399, 404, 419  
 Рощина М.А. 37  
 Роцин М.В. 37  
 Руденко Т.В. 467  
 Рудыч П.Д. 535  
 Рудько О.И. 210, 212  
 Рукавишников И.В. 265, 270  
 Румянцев А.М. 158  
 Румянцева Э.Р. 479, 543  
 Руннова А.Е. 47, 66  
 Русанов В.Б. 59, 257, 272, 407  
 Рыбакова Г.И. 174, 176  
 Рыбникова Е.А. 416  
 Рыжкова А.Ю. 374  
 Рыжкова Д.Е. 39  
 Рыжов А.В. 57  
 Рыжова М.В. 368  
 Рычкова В.Н. 416, 564  
 Рябинкина Ю.В. 389  
 Рябова А.М. 270, 273  
 Рябов В.М. 499  
 Рябчикова Н.А. 323  
 Сабирова Д.Э. 252, 276  
 Сабиров Д.Х. 32, 166  
 Сабиров М.А. 314  
 Саблин А.В. 307  
 Савватеева-Попова Е.В. 198  
 Савватеева Т.Ф. 99  
 Савеко А.А. 273  
 Савелов А.А. 304  
 Савельева Т.А. 368  
 Савельев С.В. 290  
 Савенкова А.А. 162  
 Савенко О.А. 262  
 Савинкина А.О. 89, 259  
 Савинкова И.Г. 496  
 Савицкий В.С. 207  
 Савченко Е.А. 364, 366  
 Садовская А.В. 117  
 Садыкова Г.С. 487  
 Садыкова Д.И. 74  
 Саенко И.В. 258, 262, 263  
 Сажина Н.В. 552  
 Сазонова Е. 249  
 Сайдакова С.С. 108, 195  
 Сайдалиходжаева С.З. 330  
 Салагаев Г.И. 391, 412  
 Салафутдинов И.И. 42  
 Салахова К.Р. 74  
 Салахутдинов Н.Ф. 216  
 Саликова Д.А. 448  
 Салимова К.Р. 383  
 Салимов Р.М. 386  
 Салихзянова А.Ф. 104  
 Салмаси Ж.М. 325  
 Салмина А.Б. 156  
 Салтыков К.А. 446  
 Салып О.Ю. 151, 160  
 Самигуллин Д.В. 19, 296, 426, 427  
 Самойленко Т.В. 336  
 Самойлова А.В. 324  
 Самотаева И.С. 375  
 Самсонов А.И. 557  
 Самсонова Н.В. 538  
 Санарова К.Е. 347  
 Санникович А.Д. 330  
 Сарайкин Д.А. 488  
 Саркисян В.Р. 213

- Саркисян О.Г. 13  
 Сатаева Н.У. 475  
 Саульская Н.Б. 183  
 Сафиханова Х.М. 520  
 Сафонов М.В. 450  
 Сахаров А.А. 158  
 Сахно Д.С. 164  
 Сверчков В.В. 488  
 Светлик М.В. 155, 300, 467, 482  
 Светликов А.В. 320  
 Свешникова А.Н. 105, 123, 127, 221, 223, 228, 231, 331, 343  
 Свиринов Е.П. 160, 196, 199  
 Свитич О.А. 124  
 Свиткин К.В. 213  
 Свитко С.О. 140  
 Себежко О.И. 229  
 Северин А.Е. 417  
 Севостьянова Н.В. 79  
 Севрюкова Г.А. 489  
 Седов А.С. 563  
 Секунов А.В. 252, 253  
 Селивёрстова Е.В. 518, 520  
 Селихова Е.Г. 537  
 Семенов И.В. 316  
 Семенова А.А. 240  
 Семёнова Д.С. 112  
 Семенова Е.Ю. 381  
 Семенов В.Э. 37  
 Семенов Д.Г. 190, 194  
 Семенович Д.С. 512  
 Семилетова В.А. 338, 474, 489  
 Семьянов А.В. 298  
 Семячкина-Глушкова О.В. 64  
 Семячкова У.Д. 113  
 Сенаторова Н.А. 55, 259, 272, 274  
 Сентябрьев Н.Н. 543  
 Сепп А.Л. 558  
 Сергеева А.Д. 294  
 Сергеев А.В. 367, 523  
 Сергеева К.В. 236  
 Сергеева К.В. 236, 253, 254  
 Сергеева Т.Н. 147  
 Сергеев В.Г. 147  
 Сергеев С.Ф. 523  
 Сергиенко А.В. 474  
 Сергушкина М.И. 490  
 Серебряная Д.В. 60, 106, 410  
 Серегин А.А. 384  
 Серёгин А.А. 374  
 Середенин С.Б. 10  
 Сериков В.В. 435  
 Серков А.Н. 212  
 Серова О.В. 107, 569  
 Серов Д.А. 390  
 Серый А.В. 284  
 Серяпина А.А. 229, 519  
 Сибаров Д.А. 17, 47  
 Сибгатуллина Г.В. 117, 296, 394, 426, 433  
 Сиваченко И.Б. 73, 75  
 Сивцева А.А. 232  
 Сидиков Д.И. 314  
 Сидоренко Д.А. 250  
 Сидорина А.Н. 105  
 Сидорина В.В. 149  
 Сидоров А.В. 48  
 Сидорова М.В. 457  
 Сидоряк Н.Г. 177  
 Сизова А.А. 405  
 Сизов В.В. 15, 384  
 Сизов Д.А. 405  
 Силантьева Д.И. 30, 49, 134, 345, 435  
 Силачев Д.Н. 95, 96, 118, 314, 494  
 Симонова Р.А. 395, 400, 406, 410  
 Симон Ю.А. 214  
 Симонян А.О. 221  
 Симуткин Г.Г. 374, 384  
 Синяк Д.С. 24, 216, 384  
 Сиротина Н.С. 575  
 Ситдикова Г.Ф. 17, 33, 58, 76, 104, 137, 140, 351, 435  
 Ситдинов В.М. 275  
 Скалозубова Л.Е. 290  
 Скальный В.В. 119  
 Скверчинская Е.А. 227  
 Скедина М.А. 227, 320  
 Скитова Е.Н. 565  
 Скоркина М.Ю. 35, 50  
 Скорлупкин Д.А. 60  
 Скребенков Е.А. 141  
 Скребицкий В.Г. 21  
 Скрипкина В.В. 351  
 Скулачев В.П. 238  
 Славуцкая М.В. 587  
 Сладков К.Д. 451  
 Слепнев А.А. 500  
 Сломинский П.А. 391, 412  
 Смагина Л.В. 320  
 Смаглий Л.В. 340, 467  
 Смагулов Н.К. 439  
 Смекалова А.А. 572  
 Смелышева Л.Н. 458, 552  
 Сметанин И.Э. 183, 469  
 Смирнова А.А. 526, 535, 588  
 Смирнова К.В. 214, 217  
 Смирнова Л.П. 127, 374, 384  
 Смирнова М.П. 18, 50  
 Смирнова О.А. 115  
 Смирнова О.В. 502, 509, 575  
 Смирнова О.Е. 561  
 Смирнова П.А. 541  
 Смирнова С.Л. 399  
 Смирнов В.В. 84  
 Смирнов И.В. 18, 50  
 Смирнов И.П. 540  
 Смирнов Л.А. 307  
 Смирнов М.С. 98  
 Смолина Н.А. 596  
 Смолин С.Г. 230  
 Снегирева Н.А. 124  
 Снегирева Т.Г. 119  
 Снегирева Е.Д. 509  
 Снытникова О.А. 195, 363  
 Собашников А.В. 371  
 Соболева Е.Б. 15, 24, 32  
 Соболев В.Е. 516  
 Согоян Г.А. 431  
 Созонтов Е.А. 562  
 Соколов А.В. 112, 127  
 Соколова Л.В. 286  
 Соколова М.Г. 51, 101, 184, 428  
 Соколова М.О. 516  
 Соколов А.Ф. 585  
 Соколов И.А. 512  
 Соколов Н.Н. 264, 271  
 Соколов Р.А. 295, 298  
 Солдатов А.А. 416, 564  
 Солдатов С.К. 443  
 Солнушкин С.Д. 584  
 Соловьёва А.С. 151, 160  
 Соловьёва М.А. 574  
 Соловьёва О.Э. 395, 409, 412  
 Соловьёв Н.А. 589  
 Солонухин А.В. 284  
 Соломина О.Н. 490  
 Солонин Ю.Г. 490  
 Солопов А.И. 551  
 Солопов И.Н. 551  
 Солотёнков М.А. 298  
 Солюс Г.М. 298  
 Солюсь Г.М. 295  
 Сонин Г.А. 290  
 Соськин В.Д. 291, 540  
 Сопова Е.С. 43, 54  
 Сорокин А.Б. 383  
 Сорокина Е.Г. 422  
 Сорокина М.Ю. 239, 592  
 Сорокина С.А. 288  
 Сороко С.И. 52, 282  
 Сорокоумов В.Н. 504  
 Соснина А.С. 324  
 Соснина А.С. 321  
 Сотникова Д.А. 51  
 Сотников Н.С. 51  
 Спасов А.А. 135  
 Спасова А.П. 138  
 Спивак Д.Л. 491  
 Спивак И.М. 491  
 Спивак Ю.С. 12, 205  
 Ставровская А.В. 432  
 Ставровская Д.М. 177, 271, 272  
 Стадникова Н.Е. 275  
 Стадников Е.Н. 275  
 Станкевич Л.Н. 214, 379  
 Старикова Э.А. 112  
 Старинец В.С. 390  
 Стародубцева Н.Л. 494  
 Старостин А.Н. 377  
 Старшинов Ю.П. 417



- Стаханова А.А. 215  
 Степаничев М.Ю. 25, 145, 155, 205, 208, 352  
 Степанова А.Е. 240  
 Степанова М.А. 189  
 Степанова Н.В. 468  
 Стецуков Г.Д. 378, 385  
 Стогов М.В. 114  
 Стратилев В.А. 142, 354, 579  
 Стрекалова Т.В. 160, 196, 199  
 Стрелец В.Б. 386  
 Стрелкова А.В. 492  
 Стрелкова П.Л. 415  
 Стрельцова А.В. 381  
 Стрельцов В.В. 360  
 Строганова Т.А. 376, 380, 382  
 Строчкова Н.Ю. 120  
 Ступин В.О. 392, 411  
 Субханкулов М.Р. 216  
 Сугрובה Г.А. 287  
 Судоплатов К.А. 450  
 Судоплатов М.А. 294  
 Суетенкова Д.Д. 47  
 Суздальцева Ю.Г. 96  
 Сукманова А.А. 81  
 Сулейманов Ш.К. 94  
 Сулин В.Ю. 173  
 Султанова Т.Р. 113  
 Султанов Р.И. 540  
 Сунцова Е.В. 228  
 Супин А.Я. 448, 452, 464, 466  
 Суполкина Н.С. 89  
 Супонева Н.А. 263, 389  
 Суслонина О.В. 399  
 Сусорова М.А. 183  
 Сутягина О.И. 93, 298  
 Суфиева Д.А. 78  
 Суханова А.А. 492  
 Сухарева Е.В. 26, 143, 152, 192  
 Сухарева К.С. 247, 596  
 Сухих Г.Т. 96  
 Сухов И.Б. 138, 502, 576  
 Сухорукова Н.А. 386  
 Сушкевич Б.М. 75  
 Сушков А.И. 243  
 Счастливец Д.В. 276, 533  
 Сынкova Н.А. 291  
 Сырова И.Д. 321, 324  
 Сыров Н.В. 303, 306, 311  
 Сысоева О.В. 282, 387, 461  
 Сысоев В.Н. 439  
 Сысуева Е.В. 452  
 Сычев Ф.Ю. 336  
 Табунщикова М.О. 232, 388  
 Тайлаков М.Е. 231  
 Таламанова М.Н. 99  
 Тананакина Т.П. 313, 486  
 Тарасенков Г.Г. 171  
 Тарасова Е.В. 134  
 Тарасова Е.О. 423, 432  
 Тарасова И.В. 321, 324  
 Тарасова О.С. 255, 337, 338, 342, 347, 350  
 Тарасов Р.С. 324  
 Тахавиев Р.В. 245  
 Тельшева Е.Н. 368  
 Теплова А.А. 94  
 Теплый Д.Л. 151, 180  
 Терещенко Л.В. 315  
 Терякова М.В. 60  
 Тетерюков Д.О. 310  
 Тимашев П.С. 94, 111  
 Тимофеева А.В. 32, 166  
 Тимофеева Е.А. 216  
 Тимофеева О.П. 168, 456, 457  
 Тимофеев К.А. 219  
 Тимошенко Н.В. 149, 570  
 Тимошина Ю.А. 43  
 Типисова Е.В. 477, 483  
 Титов С.А. 131  
 Тихомирова И.А. 223, 344  
 Тихонов Д.Б. 21  
 Тихонович Э.Л. 567  
 Тишкова М.В. 254  
 Ткаченко О.Н. 186  
 Ткачук В.А. 11, 97  
 Товмасын В.Э. 232  
 Товмасын Л.А. 489  
 Токмакова А.Р. 117  
 Толмачева Т.В. 172  
 Толочко Т.А. 361  
 Толстогузов С.Н. 292  
 Томиловская Е.С. 86, 233, 236, 256, 258, 264, 270, 273, 275, 277, 278  
 Томова Т.А. 155, 482  
 Томозова М.С. 448, 469  
 Томский А.А. 563  
 Топоркова О.А. 554  
 Торгунакова А.В. 455, 471  
 Торопова Я.Г. 343  
 Торопыгин И.Ю. 224  
 Торшин В.И. 417  
 Тостановский А.В. 484  
 Тотумачева Э.В. 340  
 Трактиров Д.С. 356  
 Траль Т.Г. 352  
 Трапезов О.В. 189  
 Трахтман П.Е. 223  
 Трегуб П.П. 418  
 Третьякова О.Г. 262  
 Трифонова А.П. 294  
 Трифонов М.И. 68, 282, 383  
 Трофимова А.К. 313  
 Трофимова А.М. 52  
 Трофимов А.Н. 128  
 Трофимова Н.А. 183  
 Трофимов В.А. 226  
 Трубникова О.А. 321, 324  
 Труфанов Г.Е. 585  
 Трухин А.Н. 546  
 Трухина С.И. 546  
 Трясучев А.В. 392, 411  
 Тулявко В.Е. 206  
 Туманова Н.Л. 351  
 Туманова Т.С. 174, 175, 583  
 Турбасова Н.В. 331  
 Турганбаева А.С. 361  
 Туровский Е.А. 118  
 Туртикова О.В. 236, 245, 254, 565  
 Тухсанбоев Ё.С. 228  
 Тыганов С.А. 236, 253, 254, 265, 565, 594  
 Тюлькова Е.И. 142, 354, 579  
 Тюренок И.Н. 337, 555  
 Тюрикова И.А. 227  
 Тюрин-Кузьмин П.А. 97  
 Тюшкевич С.А. 383  
 Тяпкина О.В. 258  
 Тяпкин Н.И. 499  
 Ублинский М.В. 122  
 Уварова А.И. 388  
 Угрюмов М.В. 11, 353  
 Удовенко Е.Г. 72  
 Уколов Р.В. 66  
 Улесикова И.В. 440  
 Умрюхин А.Е. 160, 196, 199, 387, 561  
 Унанян Л.С. 40  
 Уранова В.В. 158  
 Усачев Д.Ю. 335, 365, 367  
 Усова С.В. 563  
 Устинова У.С. 186  
 Усыннин И.Ф. 113  
 Утепова И.А. 158  
 Ушаков В.Л. 300  
 Ушаков Е.А. 362  
 Ушаков И.Б. 434, 436, 443  
 Ушаков Р.Е. 97  
 Ушенин К.С. 402  
 Фаб Л.В. 364, 366  
 Фабрикант А.Д. 493  
 Фабрикант И.М. 493  
 Фадюкова О.Е. 230  
 Файнштейн Д.В. 489  
 Федорова А.А. 103  
 Федоров А.В. 392  
 Федорова Д.В. 127, 228  
 Федорова Е.В. 134  
 Федоров Н.С. 426, 427, 433  
 Федоров Р.А. 224  
 Федоруцева Е.Ю. 83  
 Федосеева Л.А. 154  
 Федосов Н.П. 310, 316  
 Федоткина Т.В. 456  
 Федотов А.Б. 298  
 Федотов А.Б. 294, 296  
 Федотова В.С. 316  
 Федотова Ю.О. 145  
 Федотов И.В. 294, 298  
 Федотов С.В. 503  
 Федулина А.А. 307

- Федянин А.О. 133, 252, 276  
 Фельдман Т.Б. 472  
 Фесенко З.С. 15, 187  
 Фетисов С.О. 558, 562  
 Фидарова З.Т. 121  
 Филаретова Л.П. 90, 164, 507, 509, 573  
 Филатова Е.В. 200, 391, 412, 589  
 Филатова Т.С. 129, 132, 402  
 Филина А.И. 592  
 Филипович Т.А. 134  
 Филипович Т.В. 136  
 Филиппова Т.А. 286  
 Филиппов В.В. 238, 241  
 Филиппов И.В. 183, 469  
 Филькова А.А. 228, 231  
 Филюшкина В.И. 563  
 Фирсов М.Л. 453  
 Фокин В.А. 585  
 Фокин И.В. 69  
 Фомина Е.В. 55, 259, 266, 272, 274  
 Фомина Е.С. 336  
 Фомина Л.Л. 231  
 Франкевич С.О. 151, 160  
 Фролов А.В. 178  
 Фролова О.В. 280, 527  
 Фролова О.Ю. 207  
 Фролов Р.В. 467  
 Фунтова И.И. 261  
 Хабибрахманов А.Н. 19  
 Хавинсон В.Х. 325  
 Хаертдинов Н.Н. 58  
 Хайруллина Г.М. 206, 388  
 Хайруллин А.Е. 434  
 Халезова Н.Б. 52  
 Халисов М.М. 139  
 Хамзин С.Ю. 395  
 Хамитов Д.Р. 123  
 Ханферьян Р.А. 119, 125, 550  
 Хапчаев А.Ю. 103  
 Хараузов А.К. 590  
 Харламова А.С. 290  
 Харламов М.М. 260  
 Харченко В.А. 62  
 Харченко М.В. 108, 110  
 Хаценко И.Е. 325  
 Хаяшизаки Й. 250  
 Хижкин Е.А. 189  
 Хижникова А.Е. 263  
 Хилажева Е.Д. 497  
 Хлебникова Н.Н. 144  
 Хлыстова М.А. 333, 348, 349  
 Ходорович А.М. 550  
 Ходот А.А. 596  
 Хожай Л.И. 580  
 Хозяинова А.А. 152  
 Холова Г.И. 144  
 Хоменко П.В. 401, 408  
 Хорунжий Г.Д. 445  
 Хохлов А.А. 470  
 Хохлова А.Д. 395, 400, 406, 410  
 Хоцкин Н.В. 16, 202  
 Храмков А.Н. 556  
 Храмова Ю.В. 294  
 Храмцова Ю.С. 125  
 Хренова М.Г. 367  
 Хропычева Р.П. 71, 562  
 Хрущева Н.А. 304  
 Хубулова А.Е. 514, 517  
 Худяков А.А. 596  
 Худякова Е.П. 171  
 Худяков А.Н. 490  
 Худякова Н.А. 44, 362  
 Хузахметова В.Ф. 428  
 Хузиахметова В.Ф. 19  
 Хусаинов Р.Р. 313  
 Хусенова А.А. 457  
 Хуснутдинова Л.Р. 74  
 Царева И.А. 84  
 Царев В.Н. 123  
 Цатурян Л.Д. 232, 388, 510  
 Цвей А.Л. 576  
 Цветкова А.С. 401, 408  
 Цейликман В.Э. 146  
 Цейликман О.Б. 146  
 Центалович Ю.П. 195, 363  
 Ценцевичский А.Н. 424, 425, 428, 558, 565  
 Цикунов С.Г. 90  
 Циркин В.И. 78, 422, 546  
 Цорин И.Б. 399  
 Цыба Е.Т. 53  
 Цыбко А.С. 16, 188, 202  
 Цымбалова Е.А. 39  
 Цэрнэ Т.А. 319  
 Чабин И.А. 119  
 Чаговец В.В. 494  
 Чалабов Ш.И. 566  
 Чаплыгина А.В. 27  
 Чаткин В.В. 57  
 Чебаненко В.В. 294  
 Чеботарева М.А. 566  
 Чеботарев А.С. 294, 296  
 Чебыкина А.В. 56  
 Чекменева А.А. 470  
 Челомбитько М.А. 98, 120  
 Чеплакова М.А. 535  
 Чепурнова Н.С. 330  
 Черемушкин Е.А. 186  
 Черепов А.Б. 178  
 Черетаев И.В. 157  
 Черкасова А.Н. 389  
 Черкашин А.П. 452, 470  
 Чернецов Н.С. 453  
 Черниговская Е.В. 14, 19, 24, 38, 53  
 Чернова М.А. 120, 205  
 Чернова М.Б. 288, 292  
 Чернов Я.В. 54  
 Черноморец И.Ю. 374  
 Черных А.А. 490  
 Черных А.Е. 592  
 Чернышев Б.В. 376  
 Чернышев К.А. 432  
 Чернышкова О.В. 453  
 Чернявская Е.А. 39  
 Чершинцева Н.Н. 550  
 Чеснокова Л.Л. 172  
 Чефу С.Г. 220  
 Чечехин В.И. 97  
 Чжу О.П. 159  
 Чибалин А.В. 594  
 Чигарова О.А. 149, 570  
 Чижиков Д.А. 77  
 Чижова Н.Д. 214, 217  
 Чижова О.А. 160  
 Чистова В.В. 475, 493  
 Чистякова Е.С. 331  
 Чистякова О.В. 576  
 Чихман В.Н. 584  
 Чмыхова Н.М. 164  
 Чугунов В.К. 405  
 Чуканов В.С. 31, 179  
 Чумарина А.И. 49  
 Чумарная Т.В. 395, 412  
 Чурикова О.С. 312, 317  
 Чурина Т.С. 128  
 Чуркина А.И. 596  
 Чуян Е.Н. 157  
 Чуянова А.А. 284, 455, 468, 471  
 Чхаидзе И.З. 349  
 Шабалдин А.В. 455, 468, 471  
 Шабанов П.Д. 217, 554  
 Шавуров В.А. 51  
 Шагимарданова Е.И. 250  
 Шадрина А.А. 252  
 Шадрина М.И. 391, 412  
 Шадрина Ю.Е. 125  
 Шадус М.А. 56  
 Шайдуллов И.Ф. 76  
 Шалабодов А.Д. 331  
 Шалагина Н.Е. 416, 564  
 Шалагинова И.Г. 191  
 Шальнева Д.В. 151, 160  
 Шальнев И.О. 586  
 Шамадыкова Д.В. 366  
 Шамаева С.А. 217  
 Шамова Е.В. 223, 331  
 Шамова О.В. 124  
 Шамрицкая Д.С. 470  
 Шамсиев И.Д. 315, 536  
 Шандыбина Н.Д. 162, 168, 457  
 Шапка Е.С. 549  
 Шаповалов П.А. 491  
 Шараров В.А. 240  
 Шарикова М.Ю. 60  
 Шаркова А.В. 149  
 Шарло К.А. 236, 250, 253, 254  
 Шарова Т.С. 511  
 Шаронова И.Н. 22  
 Шатеева В.С. 349

- Шатилов В.А. 146  
 Шатыр Ю.А. 184  
 Шафигуллина И.Э. 429  
 Шахматов И.И. 219, 225, 284, 476  
 Швед Д.М. 86, 89  
 Шведова М.В. 370  
 Швецова А.А. 333, 348, 349, 350  
 Швыдченко И.Н. 549  
 Шебеко Л.В. 481  
 Шевелева Е.Д. 160, 199  
 Шевцова Н.М. 155  
 Шевцова Ю.А. 96, 118, 494  
 Шелепин Ю.Е. 585  
 Шели Н.М. 277  
 Шемякина Н.В. 209, 305, 308, 371, 372, 379, 390, 525  
 Шенкман Б.С. 236, 237, 245, 246, 250, 253, 254, 258, 265, 565, 594  
 Шепилова В.А. 511  
 Шестакова А.Н. 283  
 Шестакова М.В. 242, 507  
 Шестакова Н.Н. 138, 502  
 Шестипалова А.А. 218  
 Шестопалова Л.Б. 448  
 Шибанова П.Ю. 574  
 Шибкова Д.З. 544  
 Шигалугова Е.Д. 144  
 Шигапова Р.Р. 32  
 Шигуева Т.А. 258, 264, 277  
 Шикунов Д.А. 243  
 Шиленко Л.А. 347  
 Шилов А.С. 551  
 Шимараева Т.Н. 579  
 Шимолина Л.Е. 294  
 Шипилов В.А. 592  
 Шипунова И.Н. 99, 121  
 Ширенова С.Д. 144  
 Ширина Е.С. 70  
 Ширинский В.П. 103  
 Ширманова М.В. 294  
 Широбокова Н.И. 151, 160  
 Широкова О.М. 54, 201  
 Широков Е.А. 128  
 Широков И.В. 562  
 Широлапов И.В. 313  
 Ширяева Н.В. 218  
 Ширяева Т.П. 278  
 Шихаб А.В. 30  
 Шихова А.В. 422  
 Шишканова Т.И. 226  
 Шишкина В.В. 336  
 Шишкина Г.Т. 26, 143, 327  
 Шишкин Н.В. 278  
 Шишкин С.Л. 305  
 Шишков А.Г. 43, 54  
 Шкорбатова П.Ю. 165, 167  
 Шляхтов В.Н. 538  
 Шмигерова В.С. 35  
 Шохина А.Г. 296  
 Шошина Е.А. 567  
 Шпаков А.В. 177, 178, 259, 264, 271, 272, 277  
 Шпакова Е.А. 504  
 Шпаков А.О. 62, 502, 504, 505, 506, 511, 568, 569, 576, 577  
 Шпичка А.И. 115  
 Штарк М.Б. 304, 306  
 Штемберг А.С. 185, 212  
 Штин К.С. 444, 471  
 Шубина Т.А. 80  
 Шувалова М.Л. 104  
 Шувалов И.Ю. 594  
 Шугай С.В. 368  
 Шуклюкова Е.П. 566  
 Шулагин Ю.А. 169  
 Шульгина А.А. 335  
 Шульман А.А. 429  
 Шумский В.А. 331  
 Шупляков О.В. 43, 54  
 Шупорин Е.С. 440  
 Шустов Е.Б. 486  
 Шутов М.В. 57, 226  
 Щелкунова Т.А. 502  
 Щелчкова Н.А. 120, 121, 205  
 Щепкин Д.В. 234, 244, 248, 249, 395, 400, 406  
 Щербакова А.И. 16  
 Щербакова А.Э. 478  
 Щербань И.В. 316  
 Щербицкая А.Д. 351, 352, 355, 358, 363  
 Щуко А.А. 472  
 Щулькин А.В. 247, 500  
 Эльдаров Ч.М. 237, 494  
 Эпиташвили А.Е. 146  
 Южакова А.А. 552  
 Юрканова М.Д. 94  
 Юсупова А.К. 89  
 Юсупова О.В. 177  
 Юсупов М.Т. 341  
 Юшкова Е.В. 127  
 Юшкова О.И. 435  
 Юшков Б.Г. 126  
 Яблонский П.К. 582  
 Явна Д.В. 180, 204  
 Яковенкова Л.А. 180  
 Яковенко И.А. 186  
 Яковлев А.В. 17  
 Яковлева Е.И. 168  
 Яковлева К.Н. 345  
 Яковлева М.А. 293, 472  
 Яковлев А.Н. 122  
 Яковлева О.В. 104, 351  
 Яковлева Т.В. 571, 577  
 Яковлев Б.П. 484  
 Яковлев И.А. 239  
 Яковлев Л.В. 303, 306, 311  
 Якуненков А.В. 85, 560  
 Якупов Р.Н. 165  
 Якушева Е.Н. 500  
 Ярема О.П. 105  
 Ярушкина Н.И. 90, 92, 141, 507, 573  
 Ярцев В.В. 482  
 Ярышева В.Б. 544  
 Яснова Ю.А. 331  
 Яфарова Г.Г. 134  
 Яцко К.А. 389  
 Яшанин А.В. 330  
 Яшин А.С. 305
- D**  
 Daha Garba M. 303
- G**  
 Gateva P. 138
- K**  
 Krejci E. 426
- M**  
 Maurice T. 350
- V**  
 Vornanen M. 129  
 Vũ Mạnh 63

Научное издание

**Сборник тезисов  
XXIV съезда  
физиологического общества  
им. И. П. Павлова**

**Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 г.**

**Под общ. ред. член-корр. РАН, д.б.н. М. Л. Фирсова**

Оригинал-макет **О. В. Кручинина**  
Корректурa **Ю. М. Бочина, О. С. Алексеева**  
Дизайн обложки **С. Буланов**

ГОСТ 7.60–003 СИБИД

Утверждено Федеральным государственным бюджетным учреждением науки  
Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова  
Российской академии наук

194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.

Подписано в печать 19.08.2023. Формат 84 × 84 1/8.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 71,15. Тираж 1000 экз. Заказ № 2109.

---

Отпечатано в Издательстве ВВМ.  
198095, Санкт-Петербург, ул. Швецова, 41.