

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина»

Ярославское отделение Физиологического общества им. И.П. Павлова

Ярославское отделение Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОБИОЛОГИИ

Материалы V международной научной конференции



16-18 октября 2025 года
г. Ярославль

Печатается по решению редакционно-издательского совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

УДК 612.8, 616.9

ББК 28.91

ISBN 978-5-9527-0589-0

Современные проблемы нейробиологии. Материалы V международной научной конференции. – Ярославль: ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, 2025. – 78 с.

Редакционная коллегия:

Маслюков П.М. – доктор медицинских наук, профессор

Филиппов И.В. – доктор биологических наук, профессор

Пугачев К.С. – кандидат биологических наук, доцент (отв. редактор)

Моисеев К.Ю. – кандидат медицинских наук, преподаватель (редактор)

Панкратова Л.Г. – преподаватель (редактор)

© федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2025 г.

ООО «Аверс плюс»
150000, г. Ярославль, ул. Победы, 34
Тел.: (4852) 97-69-22, 25-54-85

ВВЕДЕНИЕ



Данная конференция является пятой и продолжает цикл проведенных начиная с 2014 г. в нашем вузе научных мероприятий, посвященных проблемам нейробиологии.

Предыдущие конференции имели широкий отклик, в них приняли участие ведущие представители профессорско-преподавательских и научных коллективов Москвы, Минска, Гродно, Санкт-Петербурга, Казани, Воронежа, Архангельска, Ярославля и других городов.

Показательно, что количество участников и гостей нашей конференции неизменно увеличивается. Доказательством эффективности конференции является налаженное сотрудничество и добрые человеческие связи между специалистами ведущих кафедр и лабораторий вуза с нашими уважаемыми коллегами из Москвы, Санкт-Петербурга и Казани.

Для многих ученых, преподавателей и студентов нашего университета нейробиология представляет особый интерес, не только потому, что этот раздел является одним из самых актуальных, но еще и потому, что интерес к изучению структурно-функциональных особенностей нервной системы имеет в нашей организации давнюю историю и традиционен для коллектива нашего высшего учебного заведения. Свидетельством тому являются уже сформировавшиеся научные школы, а также постоянно продолжающийся процесс формирования новых школ и направлений с участием сотрудников университета. Как результат всех этих процессов, 17.11.2009 г. в академии был создан научно-образовательный центр нейробиологических исследований.

Мы искренне надеемся на то, что данная конференция и материалы данного сборника вызовут интерес со стороны ученых, преподавателей и студентов, стимулируют углубление и дальнейшее развитие научного сотрудничества, послужат базой для дальнейшего прогресса в области современной нейробиологии.

Редколлегия

ИЗМЕНЕНИЕ ИНФОРМАЦИОННОЙ ЁМКОСТИ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ НЕО- И АРХИКОРТЕКСА КАК ФИЗИЧЕСКАЯ ОСНОВА РАЗРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ПОЯВЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ПОСТИШЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

Акулинин В.А., Степанов А.С., Авдеев Д.Б., Тагаков К.С., Сергеев В.И.,
Шоронова А.Ю., Степанова Л.В., Цускман И.Г., Барашкова С.А.

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

Нейроны играют ключевую роль в процессах кодирования и хранения информации. Ключевой проблемой в оценке нейронных сетей мозга является получение точных данных о популяции синапсов в объеме ткани и особенностях их пространственного распределения. В то время как электронная микроскопия позволяет детально визуализировать ультраструктуру синапсов, она не предоставляет исчерпывающих возможностей для количественного анализа организации синаптических пулов, в частности, их фрактальных характеристик. В настоящем исследовании был применен комплексный подход, сочетающий методы иммуногистохимии (синаптофизин) с последующей компьютерной обработкой изображений с использованием платформы ImageJ/Fiji и плагинов Plastik и StarDist, реализующих алгоритмы машинного обучения. Plastik был использован для автоматизированного выделения и сегментации иммунопозитивного материала, StarDist – для точного определения численной плотности и морфометрии сегментированных частиц, включая случаи их частичного наложения. Количественный анализ сложности пространственной организации меченых структур проводился путем расчета фрактальной размерности и лакуарности с помощью плагина FracLac. Важным преимуществом данного подхода является возможность анализа зон интереса, сопоставимых по площади с изучаемым анатомическим отделом, что недостижимо при электронно-микроскопическом исследовании. В литературе отсутствуют работы, в полной мере исследующие синаптоархитектонику нео- и архикортекса в отдаленные сроки после церебральной ишемии с использованием указанного алгоритма.

В настоящем исследовании модель неполной ишемии головного мозга была воспроизведена на белых крысах сток Wistar под общей анестезией путем двусторонней окклюзии общих сонных артерий (ООСА). Животных выводили из эксперимента на 1, 3, 7, 14 и 30 сут после операции (n=30). Контрольную группу составили интактные животные (n=6). Фронтальные срезы головного мозга толщиной 4 мкм готовили на уровне сенсомоторной коры и гиппокампа. Применяли окраски гематоксилин-эозином и по методу Ниссля, а для верификации синаптических терминалей проводили иммуногистохимическую реакцию на синаптофизин. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев: для парных сравнений – критерий (Mann-Whitney U-test), для множественных сравнений – (ANOVA Kruskal-Wallis test) в программе Statistica 8.0 (StatSoft, USA). Были получены данные о статистически значимых изменениях численной плотности (ЧП), площади и средней оптической плотности р38-позитивных терминалей в нео- и архикортексе после ООСА. В остром периоде (1 и 3 сут) наблюдалось достоверное снижение ЧП с последующим восстановлением к 7 сут до контрольного уровня. К 14 сут ЧП превышала контрольные значения, а к 30 сут не отличалась от них. Площадь синаптических терминалей увеличивалась в остром периоде, на 3, 7 и 30 сут не отличалась от контроля, а на 14 сут была достоверно ниже. Развитие отека-набухания нейропиля сопровождалось снижением интенсивности иммуногистохимического окрашивания и деструкцией терминалей. Динамика фрактальной размерности и лакуарности свидетельствовала о значительной пространственной реорганизации синаптофизин-позитивного материала. Таким образом, иммуногистохимия остается высокоспецифичным и мощным инструментом для изучения синаптоархитектоники. Ее сочетание с современными методами биоимиджинга и машинного обучения позволяет получать комплексную количественную информацию.

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АДАПТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ: ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ БИОПОДОБНЫХ АВТОНОМНЫХ УСТРОЙСТВ

Альбертин С.В.

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

В последние годы наблюдается рост исследований, направленный на моделирование и конструирование искусственно созданных автономных устройств – биоподобных электромеханических роботов, способных к обучению, ориентации в пространстве, целеполаганию и целенаправленному поведению (Krichmar et al., 2005; Prescott et al., 2014). При создании биоподобных автономных устройств исследователи обычно используют различные нейрональные модели целенаправленного поведения, выполненные на животных, которые позволяют исследовать нейрофизиологические механизмы, стратегию и тактику поведения испытуемых при изменении условий реагирования, сетевую архитектуру и алгоритм осуществления отдельных поведенческих актов, и на их основе конструируют биоподобных и антропоморфных роботов, способных копировать адаптивное поведение различных видов животных (Kortenkamp and Simons, 2008; Caluwaerts, et al., 2012). Одной из популярных моделей является нейрональная модель поведения крыс в водном бассейне, которая основана на поиске животными, помещаемыми в бассейн, погруженной в воду безопасной платформы с помощью экстралабиринтных навигационных знаков – лабиринт Морриса (Krichmar et al., 2005). Однако использование водных лабиринтов позволяет моделировать лишь однозначное, строго детерминированное целенаправленное поведение, направленное на избегание животным авersive стрессорного воздействия (Harrison et al., 2009), а также исключает возможность усложнять условия проведения эксперимента, требующие от подопытных животных адаптивно применять различные тактики мотивированного поведения при решении поисковой задачи, которые возможны в условиях подкрепляемого пищевого поведения с выбором одного из предлагаемых вознаграждений.

Нами разработана альтернативная модель адаптивного поискового поведения животных в радиальном лабиринте с асимметричным подкреплением, которая может быть успешно использована для изучения нейрональной организации, архитектуры и алгоритма поискового поведения испытуемых в пространстве, диагностики нарушений внимания и памяти, а также конструировании роботизированных устройств, предназначенных для автономной ориентации и целеполагания (Albertin et al., 2000; Wiener et al., 2003; Meyer et al., 2005). Сходные тактики решения задач животными и человеком при изменении условий реагирования в радиальном лабиринте (Альбертин, 2009, 2019, 2020) указывают на перспективные возможности использования моделей подкрепляемого поискового поведения при конструировании не только биоподобных, но и антропоморфных роботов.

Эксперименты в указанных работах проводились автором в соответствии с международными правилами этического обращения с животными (Strasbourg, 1985; Helsinki, 2000).

СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕЦЕРЕБРИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ

Альбертин С.В.

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

Известен способ реабилитации двигательной функции путем бипедального тренинга с облегчением веса животных, используемый в опытах на кошках [1] и крысах [2, 3], в которых равновесие испытуемых животных и регулирование давления задних конечностей

на опору тредбана осуществлялось подвешиванием передней части тела животных с помощью гамака, или жилета со штоком, фиксируемым экспериментатором, или робототехническим устройством.

Проблема указанного способа реабилитации – наличие конфликта между врожденной и вновь вырабатываемой двигательной координацией у децеребрированных животных, сопровождаемой попыткой перестройки нейрональной организации структур головного и спинного мозга на новые, неестественные для животных, условия передвижения на задних конечностях, а также отсутствием возможности двигательного тренинга путем осуществления мотивированных целенаправленных движений глаз, головы и конечностей животного с регистрацией функционального состояния животного и возможных болевых реакций при выполнении движений, что затрудняет восстановление нормальных двигательных функций у децеребрированных животных.

В предложенном нами инновационном способе тестирования и последующую реабилитацию животных осуществляют поэтапно, путем выполнения генетически врожденных мотивированных целенаправленных двигательных реакций, последовательно изменяя исходные, естественные для животного позы (лежа, сидя с опорой на передние конечности, стоя на передних и задних конечностях) при постоянном мониторинге их функционального состояния [4]. Это стало возможным благодаря тому, что в устройство для осуществления указанного способа введены: съемный опорный лоток с вырезами и съемное опорное основание для конечностей животного, выполненное с возможностью вертикального перемещения, гибкий стержень фиксации головы, пупилометр для регистрации глазодвигательных и зрачковых рефлексов, манипулятор в виде рычага с регулируемым грузом-противовесом. Устройство также оснащено диспенсором вознаграждения, подаваемого в виде жидкой пищи и тубусом, предназначенным для восстановления у животного врожденных пищедобывательных движений, выполняемых передними конечностями при извлечении из тубуса порций пищи, подаваемой экспериментатором. Предложенные процедуры тестирования и двигательного тренинга создают оптимальные условия для восстановления у децеребрированных животных генетически врожденных сенсомоторных функций, при постоянном мониторинге их функционального состояния. При этом атравматическая иммобилизация животного обеспечивает возможность проведения лечебных сеансов, направленных на восстановление проводимости нервных путей головного и спинного мозга и улучшения трофических свойств нервной системы путем стереотаксической, мишень-направленной нейрохимической и электрической стимуляции сенсомоторной коры и супраспинальных путей мозга, проводимой в условиях жесткого ограничения подвижности головы [5]. В предложенном нами устройстве это условие обеспечивается конструктивными возможностями сборного стержня-фиксатора подвеса головы животного, допускающего, наряду с мягкой фиксацией головы животного, жесткое сочленение его составных несущих элементов.

Технические решения предложенного устройства защищены патентом РФ на изобретение № 2827459 от 26.10.2024г.

Список литературы:

1. Мусиенко П.Е., Килимник В.А., Мошонкина Т.Р., Герасименко Ю.П. Patent RF № 2393761.
2. Nessler J., et al. IEEE Trans Neural Syst. Rehab. Engineering., 2005, 13:497-506.
3. Capogrosso M., Wagner F.B., Gadar J., et. al. Nature Protocol. 2018, No. 13, pp. 2031-2061.
4. Альбертин С.В. Патент РФ № 2827459.от 24.09.2024.
5. Barthelémy D., Leblond H., Rossignol S. J. Neurophysiol. 2007, 9, pp. 1986–2000.

ВЛИЯНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СО И NO НА НОЦИЦЕПТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ МЕНИНГЕАЛЬНЫХ АФФЕРЕНТОВ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА КРЫСЫ

Ананьев А.С., Гиличдинова К. Р., Шайдуллова К.С., Ситдикова Г.Ф.

Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Эндогенные газомедиаторы СО и NO играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса и ноцицепции, изменения которых – важная часть патогенеза мигрени. Целью работы было исследование влияния взаимодействия между СО и NO на частоту потенциалов действия в афферентах тройничного нерва крысы.

Эндогенно монооксид углерода (СО) образуется ферментом гем-оксигеназа двух типов (НО-1 и НО-2). Для исследования роли эндогенного СО в про-ноцицептивных эффектах NO, опытным животным было проведено хроническое введение блокаторов и индукторов НО-1, с последующей электрофизиологической регистрацией активности афферентов тройничного нерва. Было показано, что в контрольной группе после добавления донора NO, SNP (200 мкМ), прирост частоты ПД составил 76%. На препаратах, полученных от животных, которым вводили блокатор НО-1 цинк протопорфирин (Zn(II)PP IX), аппликация SNP привела к незначительному приросту частоты ПД (на 24%). После хронического введения индуктора НО-1 кобальт протопорфирин (CoPP) аппликация SNP привела к увеличению частоты ПД на 123%, тогда как после введения донора СО – CORM II прирост составил 95%. Полученные данные свидетельствуют о усиливающей модуляции СО на NO-опосредованную ноцицептивную активность в афферентах тройничного нерва. Что, возможно, может быть связано с дополнительной активацией растворимой гуанилатциклазы.

Для исследования участия эндогенного оксида азота (NO) в про-ноцицептивных эффектах СО, были использованы блокаторы NO-синтаз. Использование неселективного ингибитора NO-синтазы показало, что эффекты экзогенного СО не связаны с активностью NO-синтазы в тригемино-васкулярной системе. Инкубация в растворе, содержащем L-name (100 мкМ), не приводила к достоверному увеличению частоты ПД. Последующая замена раствора на раствор, аэрированный СО (1 мМ) + L-name, привело к достоверному и сопоставимому с контролем увеличению частоты ПД. Схожие результаты были получены после добавления в раствор донора СО – CORM II (60 мкМ) на фоне L-name (100 мкМ). Далее было показано, что использование ингибитора нейрональной NO-синтазы 7-нитроиндазола (1 мМ) не приводило к достоверному изменению частоты ПД, а последующее применение экзогенного донора СО (как газа, так и CORM II) имеет тот же про-ноцицептивный эффект, что согласуется с ранее полученными результатами.

Аппликация донора NO, SNP (200 мкМ) на фоне добавления экзогенного СО не привела к достоверным изменениям про-ноцицептивного эффекта СО. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии усиливающей модуляции NO на СО-опосредованную ноцицептивную активность в афферентах тройничного нерва.

Работа поддержана грантом РФФИ №24-75-00091. Протоколы одобрены локальным этическим комитетом КФУ (протокол 33 от 25 ноября 2021).

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПОСТНАТАЛЬНЫЙ НЕЙРОГЕНЕЗ И НЕЙРОНАЛЬНУЮ NO-СИНТАЗУ В ГИППОКАМПЕ КРЫС

Аниол В.А., Степаничев М.Ю., Онуфриев М.В., Манолова А.О.,
Лазарева Н.А., Гуляева Н.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Хронический стресс — широко распространенное состояние, приводящее к различным патологиям головного мозга, включая депрессию и посттравматические расстройства. Возможный механизм долговременного действия стресса может заключаться в изменениях постнатального нейрогенеза, приводящих к длительной структурной перестройке нейронных цепей гиппокампа. Целью нашего настоящего исследования было выяснить, на какие стадии постнатального нейрогенеза влияет парадигма хронического умеренного непредсказуемого стресса (ХУНС), обычно применяемая в экспериментах для моделирования депрессии у грызунов. Мы обнаружили, что ХУНС не влияет на включение BrdU, но способствует нейрональной дифференцировке клеток, возникших в ходе процедуры ХУНС в задней части зубчатой извилины (ЗИ). ХУНС также не влиял на пролиферацию в ЗИ (количество PCNA+ клеток). Однако нейрональная дифференцировка (измеренная путем подсчета Dcx+ клеток) была увеличена у животных, подвергнутых ХУНС, селективно в передней части ЗИ. Кроме того, число Dcx+ и PCNA+ клеток в передней части ЗИ положительно коррелировало с пройденным расстоянием в тесте открытого поля.

Не было никаких признаков микроглиальной или астроцитарной активации в ЗИ после ХУНС.

Число nNOS+ клеток избирательно увеличивалось в субгранулярном слое ЗИ, но оставалось неизменным во внутреннем молекулярном слое и хилусе. Однако окрашивание на nNOS не ко-локализовалось с Dcx, что указывает на возможный паракринный эффект NO на дифференцировку нейронов.

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДОРСОМЕДИАЛЬНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА ПРИ СТАРЕНИИ

Анфимова П.А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Гипоталамус — это важная часть промежуточного мозга, которая является наиболее важным интегратором вегетативной, соматической и эндокринной регуляции. Он отвечает за контроль гомеостаза, обмена веществ и энергии, репродуктивной функции и циркадных ритмов. Тем не менее, имеется сравнительно мало данных об особенностях нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса, ответственного за регуляцию многих процессов в организме у животных при старении.

Целью исследования являлось выявление функциональных особенностей нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса молодых и старых крыс.

Исследование проводилось на 80 крысах линии Wistar с соблюдением основных биоэтических правил. Для исследования выбраны следующие возрастные группы: молодые (2-3 месяца) и старые крысы (2-2,5 года). Для оценки половых различий работа выполнена на самцах и самках. Проводилась регистрация фоновой электрической активности нейронов ДМЯ гипоталамуса с помощью электрофизиологических методов исследования. Также проводили выявление нейрональной синтазы оксида азота (nNOS), кальбиндина (КБ), кальренина (КР), везикулярного переносчика глутамата (VGLUT2) и глутаматдекарбоксилазы (GAD65/67) в нейронах ДМЯ иммуногистохимическими методами и методом вестерн-блоттинга.

Результаты показали, что частота импульсации нейронов дорсомедиального ядра гипоталамуса с возрастом снижается. При старении в ДМЯ происходит усиление взаимнопротивоположных процессов торможения и возбуждения, связанных с активацией ГАМК и глутаматергической систем, сопровождающееся возрастанием экспрессии глутаматного транспортера VGLUT2 и фермента синтеза ГАМК GAD 65/67. Тем не менее, процент VGLUT2 и GAD 65/67-ИР нейронов в ядре при старении не менялся. КБ, КР, nNOS,

выявляются у молодых и старых животных. Иммунореактивность к вышеуказанным маркерам различается у молодых и старых крыс. У молодых животных в ДМЯ выявлялся небольшой процент nNOS-иммунопозитивных нейронов. У старых животных процент nNOS-ИР нейронов и степень иммунофлуоресценции к nNOS достоверно увеличивались. КБ-ИР нейроны в ДМЯ обладали интенсивной флуоресценцией в обеих возрастных группах. Наибольший процент КБ-ИР нейронов выявлялся в вентральной области ДМЯ. Процент КБ-ИР нейронов достоверно снижался почти в два раза у старых животных. При старении процент КР-ИР нейронов в ДМЯ достоверно увеличивался. Однако наблюдались достоверные различия по средней оптической плотности. Выраженная флуоресценция в ДМЯ наблюдается у молодых крыс. У старых животных показатель средней оптической плотности снижался в ДМЯ с $43 \pm 2,3$ до $27 \pm 1,9$. Экспрессия nNOS и КР увеличивалась, а КБ снижалась по данным вестерн-блоттинга.

Следовательно, при старении происходят разнонаправленные изменения нейрохимического состава дорсомедиального ядра гипоталамуса, проявляющиеся в снижении экспрессии nNOS и КБ, увеличении экспрессии КР. Также увеличивается экспрессия маркеров возбуждающей (VGLUT2) и тормозной (GAD65/67) передачи и снижается частота импульсации нейронов у старых крыс.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА БАРОРЕФЛЕКС У КРЫС С МОНОКРОТАЛИНОВОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Артемяева М.М., Куропаткина Т.А., Медведев О.С., Медведева Н.А.

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

Артериальный барорефлекс является одним из ключевых механизмов нервной регуляции гемодинамики. При регуляции сердечного ритма влияние барорефлекса проявляется в снижении ЧСС в ответ на повышение артериального давления АД и, напротив, в увеличении ЧСС при его снижении, что обеспечивает поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза. Обеспечение барорефлекторной регуляции АД осуществляется за счет баланса симпатических и парасимпатических влияний на ЧСС и сосудистое сопротивление. Показано, что у крыс с монокроталиновой формой легочной гипертензии (МКТ ЛГ) наблюдается сдвиг активности автономной нервной системы в сторону возрастания симпатической активности, считают, что это может быть одним из факторов развития гипертрофии правого желудочка сердца.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния прерывистых ингаляций молекулярным водородом (H_2) на барорефлекторную регуляцию сердца у крыс с МКТ-ЛГ.

Методы. В работе было проведено 2 серии экспериментов: на контрольных животных (Контроль) и крыс с МКТ ЛГ, которую инициировали однократным подкожным введением МКТ в дозе 60 мг/кг. В обоих случаях использовали группы животных, которые дышали просто атмосферным воздухом (Контроль-Воздух и МКТ-Воздух) или воздухом с добавкой 4% H_2 в режиме 2 раза в день по 2 часа с 2-х часовым перерывом (Контроль- H_2 и МКТ- H_2). Длительность эксперимента составляла 21 день, в течение которых раз в неделю измеряли плетизмографическим методом САД у всех животных. На 21 день после вживления катетеров у бодрствующих животных измеряли реакцию ЧСС на внутривенное введение фенилэфрина и нитропруссид натрия и считали коэффициент барорефлекса. Для статистического анализа результатов использовали двухфакторный дисперсионный анализа (Two-way ANOVA).

Результаты. При введении альфа1-агониста фенилэфрина наблюдалось достоверное уменьшение гипертензивной реакции в группе Контроль- H_2 , которое сопровождалось уменьшением реакции ЧСС и не сказывалось на коэффициенте барорефлекса. Эти данные

позволяют предположить, что молекулярный водород может уменьшать чувствительность периферических адренорецепторов к симпатическим влияниям. Среди монокроталиновых групп различий в реакциях АД ни на фенилэфрин, ни на нитропруссид натрия выявлено не было. Однако, изменение ЧСС в ответ на введение гипотензивного вещества нитропрусида натрия в группе МКТ-Н2, было достоверно меньше, чем в группе МКТ-Воздух. Величина барорефлекса при этом уменьшилась с $-5,2 \pm 1,0$ до $-3,1 \pm 0,4$.

Выводы. Уменьшение реакции ЧСС при введении НП у крыс в МКТ-Н2 свидетельствует об уменьшении симпатических влияний на работу сердца на фоне действия ингаляций с молекулярным водородом, т.е. можно высказать предположение о возможном влиянии молекулярного водорода на центральные структуры мозга, участвующие в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОМАТОСТАТИН-СОДЕРЖАЩИХ ЭНТЕРАЛЬНЫХ МЕТАСИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ

Будник А.Ф.¹, Маслюков П.М.²

¹ – *Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова,
Нальчик, Россия*

² – *Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия*

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. Тем не менее, отсутствуют данные о возрастных изменениях СОМ-ергических нейронов в превертебральных симпатических узлах, а также в метасимпатических узлах кишки в постнатальном онтогенезе.

Целью исследования являлось определение процентного содержания СОМ-иммунореактивных (ИР) метасимпатических нейронов тонкой и толстой кишки, 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 у новорожденных крыс в симпатических превертебральных узлах, треть нейронов была СОМ-ИР. Процент СОМ-ИР нейронов увеличивался в онтогенезе в узлах в течение первых 30 суток жизни. Во всех возрастных группах, с момента рождения и до старости все СОМ-ИР нейроны колокализовали фермент синтеза катехоламинов ТГ. Также при этом независимо от возраста, подавляющее большинство СОМ-ИР нейронов содержали нейропептид Y (NPY). Не было обнаружено достоверных различий между процентами СОМ-ИР нейронов, колокализирующих NPY в различных возрастных группах.

В тонкой и толстой кишке СОМ-ИР нейроны обнаруживались в значительном количестве в интрамуральных ганглиях межмышечного (МС) и подслизистого (ПС) сплетения уже у новорожденных крысят и наблюдались на протяжении остальных изучаемых возрастных периодов. В интрамуральных узлах МС процент СОМ-ИР нейронов достоверно возрастал в тонкой кишке в первые 20 суток жизни с $15 \pm 0,9$ до $26 \pm 1,3\%$, в толстой кишке в первые 30 суток жизни с $17 \pm 1,2$ до $24 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$) и снижался у старых крыс до $12 \pm 1,1$ в тонкой и $13 \pm 1,2$ в толстой кишке. В ПС данный показатель достоверно увеличивался в первые 10 суток жизни с $12 \pm 1,7$ до $41 \pm 4,9\%$ в тонкой кишке и с $15 \pm 1,7$ до $36 \pm 2,8\%$ в толстой кишке ($p < 0,05$), снижаясь у старых крыс до $30 \pm 2,5\%$ в тонкой кишке и до $27 \pm 2,6\%$ в толстой кишке.

Все СОМ-ИР нейроны (100%) МС и ПС с момента рождения до старости содержали фермент синтеза ацетилхолина – холинацетилтрансферазу. В МС нейрональная NO синтаза выявлялась в $22 \pm 3,3\%$ СОМ-ИР нейронов у новорожденных в тонкой и в $31 \pm 4,7\%$ толстой кишке, но начиная с 10-суточного возраста и до старости во всех исследованных отделах обнаруживались лишь единичные подобные нейроны.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что в симпатических превертебральных и метасимпатических энтеральных узлах в раннем постнатальном онтогенезе наблюдается возрастание процента СОМ-ИР нейронов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00141).

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ ФАБРИКАЦИЯ ГИДРОГЕЛЕВЫХ КОНСТРУКТОВ ТРУБЧАТОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ

Вахрушева Ю.С., Мартынов П.П., Черенков И.А.

Удмуртский государственный университет, Ижевск, Россия

Одними из наиболее частых последствий получения травм являются повреждения периферических нервов, в том числе возникновение нейропатического болевого синдрома, что приводит к потере трудоспособности. Такие повреждения нервной ткани требуют создания поддерживающих матриц – скаффолдов, служащих для заполнения разрывов и поддержания условий для восстановления нейронных связей. Гидрогели на основе альгината натрия и поливинилового спирта, благодаря биосовместимости, способности к мягкому гелеобразованию, представляют собой перспективный материал для возможного создания скаффолдов. На данный момент представлено небольшое количество работ по созданию гидрогелевых конструкций, а традиционные методы получения гидрогелей, такие как ионное сшивание альгината натрия методом «экструзии-капания», либо не позволяют контролировать геометрические размеры конструкций и формирование внутренней полости, либо сложны в исполнении.

Целью работы являлась разработка простого метода электрохимической фабрикации конструкций трубчатой формы из гелей на основе альгината натрия.

Для приготовления гидрогелей использовали раствор, содержащий 1% альгината натрия, 2% карбоната кальция и 0,5% поливинилового спирта. Формировали гидрогелевые конструкции электрохимическим осаждением в течение 3-5 минут на аноде, используя графитовые электроды толщиной 0,5-2 мм в качестве рабочего электрода и источник тока с возможностью регулирования напряжения от 1 до 3 В. Анализ диффузионной проницаемости полученных гидрогелей проводили методом циклической вольтамперометрии в диапазоне потенциалов -100...-500 мВ со скоростью развертки 100 мВ/с, используя электроактивный краситель толуидиновый синий в концентрации 10^{-3} М.

Установлено, что данный метод позволяет получать на поверхности инертного рабочего электрода гидрогелевые конструкции, повторяющие его геометрию (внутренний диаметр гидрогелевого конструкта определяется толщиной электрода, а длина – глубиной погружения электрода в раствор), причем наблюдается зависимость массы конструкта от времени экспозиции: сразу после начала процесса масса растет практически линейно, по мере утолщения слоя геля процесс начинает лимитироваться диффузией. Время экспозиции и состав гелеобразователя позволяют регулировать толщину и плотность конструкта. Полученный гидрогелевый скаффолд легко снимается с электрода, сохраняя геометрические размеры и форму. Вместо графитовых электродов возможно использование электродов из платины, что снизит вероятность загрязнения конструкций частицами электродного материала для применения *in vivo*. На циклических вольтамперограммах наблюдается

стабильный отклик толуидинового синего: катодный пик наблюдается в диапазоне потенциалов -300...-400 мВ, анодный – в диапазоне -250...-350 мВ. При диффузии красителя наблюдается линейный рост токов окисления и восстановления, что говорит о хорошей диффузионной проницаемости гидрогеля для небольших органических молекул. При этом гель обладает хорошими адсорбционными свойствами, что позволяет использовать его как потенциальный носитель лекарственных препаратов.

Таким образом, метод электрофабрикации является перспективным инструментом для создания биосовместимых конструкторов на основе альгинатных гидрогелей. С помощью данного метода на этапе электрохимического осаждения представляется возможным изготовление трубчатых скаффолдов с заданной пространственной структурой и хорошими диффузионными свойствами для регенерации нервной ткани.

СТАБИЛЬНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНАЛИТИЧНОСТИ-ХОЛИСТИЧНОСТИ И ДИНАМИКА СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ РЕШЕНИИ СЛОЖНОЙ СЕНСОМОТОРНОЙ ЗАДАЧИ В НОРМОКСИИ И ГИПОКСИИ

Венерин А.А., Никонов Д.В., Глазачев О.С.

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение. Исследования аналитичности и холистичности (АХ) являются перспективным направлением в современной психофизиологии [1, 2]. Показатели АХ принимаются во внимание при оценке поведения индивидов в различных ситуациях наблюдения. Субъектам с аналитичным типом мышления свойственны рассуждения от частного к общему и большее внимание к деталям исследуемого объекта, в то время как субъекты с холистическим типом мышления склонны обращать внимание на связанность объектов и фон наблюдаемого явления, следовать от общего к частному [1]. Малоизученными остаются вопросы о нейрофизиологическом обеспечении поведения аналитиков и холистов в разных условиях внешней среды и устойчивости данных личностных свойств в условиях стресса. Имеющиеся в литературе данные об отличающихся характеристиках сердечного ритма и мозговой активности при решении когнитивных задач у аналитиков и холистов также требуют уточнения в условиях нормы и моделируемого стресса [3].

Цель. Оценить устойчивость показателей АХ в условиях моделируемого стресса и выявить особенности сердечного ритма аналитиков и холистов при решении сложной сенсомоторной задачи в условиях нормоксии и гипоксии.

Материалы и методы. В перекрестном исследовании, проведенном в две серии, приняли участие суммарно 65 человек: в первой серии 32 человека в возрасте от 18 до 30 лет, 22 женщины и 10 мужчин; во второй серии 33 человека 21 женщина и 12 мужчин в возрасте от 18 до 21 года. Все обследуемые подтвердили отсутствие у них хронических заболеваний и были здоровы на момент проведения исследования, что отражено в подписанном информированном согласии. Деление на группы «аналитиков» и «холистов» в обеих сериях производилось исходно по медиане полученных баллов в ходе заполнения исследуемыми адаптированного для российской популяции опросника аналитичности-холистичности [1]. В первой серии исследования участники заполняли опросник АХ в условиях нормоксии и гипоксии с интервалом в 30 дней между исследованиями. Моделирование условий экзогенной нормобарической гипоксии происходило с помощью аппарата ReOxy Cardio (AI Mediq S.A., Люксембург) посредством ингаляции через маску газовой смеси 11% O₂-для гипоксического этапа в течение 10 минут с мониторингом значений ЧСС и сатурации крови кислородом (SaO₂). У всех обследуемых при моделировании гипоксии добивались

снижения степени SaO_2 до 80-85%. Во второй серии участникам предлагалось выполнять сложную сенсомоторную задачу в условиях нормоксии и гипоксии. На протяжении всего исследования производилась регистрация сердечного ритма с последующей оценкой спектральных характеристик его вариабельности, а также выборочной энтропии сердечного ритма. Регистрация производилась с помощью комплекса для обработки кардиоинтервалограмм и анализа вариабельности сердечного ритма «Варикард 2.51» по ТУ 9442-001-12184465-2007 № ФСР 2008/03109.

Результаты и обсуждение. В рамках первой серии установлено, что выделенные группы аналитиков и холистов значимо различались по исходным значениям общего балла АХ, по отдельным субшкалам, за исключением субшкалы «каузальная атрибуция». При повторном тестировании в условиях умеренной гипоксии значения общего балла АХ в группах значимо не менялись. Анализ динамики значений по отдельным субшкалам выявлены межгрупповые различия: в группе холистичных индивидов в условиях гипоксии отмечено значимое снижение балла по субшкале «фокус внимания» (-3.1 ± 6.4 , $p=0.01$) и тенденция к повышению балла субшкалы «каузальная атрибуция» ($+2.6 \pm 7.5$, $p=0.06$). В группе аналитиков значимой динамики по субшкалам ФВ и КА не отмечено. В рамках второй серии установлено, что аналитики и в гипоксии, и в нормоксии выполняли сложную сенсомоторную задачу достоверно быстрее холистов (нормоксия: 683 ± 39 мс у аналитиков, 719 ± 55 мс у холистов, $p=0.04$; гипоксия: 681 ± 42 мс у аналитиков, 729 ± 60 мс у холистов, $p=0.01$). Также достоверные различия обнаружены в характеристиках сердечного ритма у аналитиков и холистов при решении сложной сенсомоторной задачи в условиях гипоксии. Так, различия были обнаружены по основным спектральным характеристикам вариабельности сердечного ритма: средние RR интервалы (гипоксия: 610 ± 75 мс у аналитиков, 686 ± 109 мс у холистов, $p=0.03$), SDNN (гипоксия: 50.5 ± 17.1 мс у аналитиков, 67.4 ± 25.4 мс у холистов, $p=0.03$), моде (гипоксия: 0.597 ± 0.073 у аналитиков, 0.664 ± 0.099 у холистов, $p=0.03$). Совокупность полученных данных позволяют говорить об устойчивости доминирующего когнитивного стиля в условиях гипоксии, а также об особенностях нейро-висцеральной регуляции у аналитиков и холистов в различных условиях среды.

Выводы. В исследовании установлено, что интегральные характеристики аналитичности - холистичности остаются неизменными в условиях гипоксии по сравнению с нормоксическими условиями, что свидетельствует о стабильности общего когнитивного стиля даже в условиях умеренного «гипоксического» стресса. Выявленные особенности сердечного ритма говорят о различном нейрофизиологическом обеспечении поведения и достоверных отличиях в нейро-висцеральной регуляции у аналитиков и холистов, что требует продолжения исследований в данном направлении с применением дополнительных методов исследования и расширения вариативности условий внешней среды.

Список литературы:

1. Апанович В.В., Знаков В.В., Александров Ю.И. Апробация шкалы аналитичности–холистичности на российской выборке // Психологический журнал. 2017. Т. 38. № 5. С. 80–96;
2. Bakhchina A.V., Apanovich V.V., Arutyunova K.R., Alexandrov Y.I. Analytic and Holistic Thinkers: Differences in the Dynamics of Heart Rate Complexity When Solving a Cognitive Task in Field-Dependent and Field-Independent Conditions // Front. Psychol. 2021. V. 12. P. 762225;
3. Yue T. et al. Mapping the neural mechanism that distinguishes between holistic thinking and analytic thinking // NeuroImage. 2024. V. 294. P. 120627.

ДИНАМИКА СУММАРНЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА В ИНДИВИДУАЛЬНОМ И СОВМЕСТНОМ ПОВЕДЕНИИ

Гаврилов В.В.

Институт психологии РАН, Москва, Россия

Динамика потенциалов мозга при реализации инструментального пищедобывательного поведения у кроликов давно описана (Швырков, 1987; Гаврилов, 1987; Максимова, Александров, 1987), а на основании сопоставления импульсной активности нейронов с колебаниями ЭЭГ этими же исследователями было установлено, что акты поведения обеспечиваются сменяющимися наборами нейронов с разной поведенческой специализацией, чему в ЭЭГ соответствуют негативные колебания при реализации актов и позитивные – при их сменах. Такая же конфигурация потенциалов в сходном поведении выявлена и у крыс (Гаврилов, 2002). Задачей последующих исследований было исследование влияния «социальных» факторов на реализацию этого поведения. В частности, выясняли какие изменения в поведении и медленных потенциалах мозга будут при наблюдении за этим поведением у наивных крыс и крыс, ранее обученных этому поведению (1); при совместном поведении двух предварительно обученных крыс, которые должны синхронизировать свое поведение, поскольку только в этом случае они могут получить пищу (2); в альтруистическом поведении, когда необходимо использовать не предпочитаемую педаль, чтобы получить пищу, а конспецифик не получил электрокожное раздражение лап (3). Таким образом, животные реализовывали одно и то же поведение, совершая те же движения в той же среде с теми же целями, но в совместном поведении.

Исследования проводились с соблюдением основных биоэтических правил. В экспериментальной клетке по углам находились две педали и две кормушки; нажатие на педаль приводило к автоматической подаче порции сыра в соответствующей ей кормушке. Крысы обучались самостоятельно, без помощи экспериментатора, нажимать на педали. Детали обучения в каждой серии исследования можно найти в работах (Гаврилов, 2012-2023). Суммарную электрическую активность мозга регистрировали хлорсеребряными электродами, расположенными эпидурально над моторной, зрительной и задней ретроспленальной областями коры мозга. В усредненных от моментов нажатия на педаль и от опускания головы в кормушку потенциалах мозга сопоставляли амплитуды и латенции пиков компонентов, связанных с поведением потенциалов, при реализации одного и того же поведения индивидуально и совместно.

В обоих случаях наблюдалась сходная конфигурация потенциалов, а именно, два негативных колебания, соответствующих актам педального и кормушечного этапов поведенческого цикла педаль-кормушка, при этом такая конфигурация потенциалов была сходная во всех отведениях, что свидетельствует о сходной динамике активности мозга и общемозговой организации поведения. При наблюдении за поведением сородича у наивных крыс при усреднении потенциалов от отметок поведения животного, реализующего поведения, не выявляются никакие компоненты, а у имеющего опыт этого поведения крысы-наблюдателя, выявляются те же компоненты, что и при реализации им самим этого поведения, но меньшей амплитуды и сдвигом пиков влево, что может означать «проигрывание» поведения сородича в уме и предвидение последующих актов в поведенческом континууме. У научившихся кооперировать – одновременно нажимать на педаль для получения пищи – крыс, выявлены различия по сравнению с индивидуальной реализацией поведения в педальном негативном компоненте, то есть, на значимом для эффективного завершения поведения этапе поведения. Хотя крысы не проявили альтруизма и продолжали бегать к предпочитаемой (ближней) педали, а сородич при этом получал электрокожное раздражение, были выявлены достоверные различия на разных этапах

поведения в разных областях коры мозга при реализации поведения при электрошоке жертвы и без такового.

Таким образом, взаимодействия крыс приводят к формированию новых элементов опыта – новых систем нейронов – что выражается в разной нейрональной организации поведения и ее отражении в колебаниях ЭЭГ.

Исследование выполнено в рамках госзадания № 0138-2025-0013.

РЕГУЛЯЦИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ ПРОДОМЕНОМ BDNF – МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И БОРЬБА СО ЗРЕЛЫМ НЕЙРОТРОФИНОМ МОЗГА

Гайдуков А.Е., Молчанова А.И.

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

Синтез зрелого нейротрофина мозга (BDNF) с образованием продомена за счет протеолиза проBDNF может происходить внутри- или внеклеточно. В нервно-мышечных синапсах источником как BDNF, так и его продомена могут служить мышечные волокна. С использованием внутриклеточных микроэлектродов регистрировали в зрелых моторных синапсах диафрагмы мышей спонтанные (миниатюрные) потенциалы концевой пластинки (МПКП), а также вызванные короткой ритмической стимуляцией моторных аксонов (50 Гц, 1 с) многоквантовые потенциалы концевой пластинки (ПКП).

ПроBDNF (1 нМ) никак не влиял на спонтанную и вызванную секрецию ацетилхолина (АХ). Зрелый BDNF (1 нМ) действуя через TrkB-рецепторы усиливал нервно-мышечную передачу за счет увеличения размера квантов ацетилхолина (АХ), возрастания частоты МПКП и квантового состава ПКП в начале залпа. Продомен BDNF (1 нМ) проявлял комплексное негативное влияние на квантовую секрецию АХ благодаря уменьшению амплитуд постсинаптических потенциалов, частоты МПКП и квантового состава ПКП. Такое действие продомена BDNF происходит за счет активации рецепторного комплекса p75/сортилин и запуска пресинаптического сигнального пути с участием Rho-киназы и фосфатазы PTEN. Этот сигнальный путь направлен на стимулирование как G-белок-управляемых K^+ -каналов входящего выпрямления (GIRK), так и Ca^{2+} -активируемых K^+ -каналов малой проводимости (SK). Вовлечение GIRK в регуляцию квантовой секреции АХ требует эндогенной активности паннексина 1 (как неvesикулярного источника АТФ) и аденозиновых A_1 -рецепторов. Каналы SK компенсируют повышение уровня пресинаптического Ca^{2+} при активации рианодиновых рецепторов (РиР) при действии продомена BDNF. Сочетанное блокирование GIRK и SK приводит к инвертированию действия продомена BDNF – в этих условиях он увеличивает квантовый состав по всему ходу залпа ПКП.

Фосфатаза PTEN - ключевой фермент, обеспечивающий бифуркацию сигнального пути, направленного на активацию GIRK и SK. Селективное ингибирование p75 с помощью LM11A31, PTEN - bpV(HOPic) или TrkB - циклотраксином В, позволило установить, что в результате стимуляции постсинаптических рецепторов, активируемых протеазами (PAR1), в синаптической щели одновременно появляется не только зрелый BDNF, но и его продомен. Ингибирование проконвертазы фурина в сочетании с PAR1-опосредованным выбросом эндогенного нейротрофина мозга (и его продомена) продемонстрировало внутриклеточное созревание миогенного BDNF. Такое терминирование созревания BDNF требует перорального введения селективного ингибитора фурина BOS-318 (10 мг/кг) за сутки до электрофизиологических экспериментов, и не приводит к изменениям параметров квантовой секреции АХ при стимуляции PAR1, что может свидетельствовать о появлении в синаптической щели проBDNF вместо зрелого BDNF и продомена.

TrkB-зависимая активность киназы PI3K, сама по себе не влияющая на квантовую секрецию АХ, обеспечивает доминирование потенцирующего синаптического влияния эндогенного BDNF при его совместном действии с продоменом.

Необходимо отметить, что при трактовке синаптических влияний эндогенного BDNF в зрелых моторных синапсах необходимо учитывать возможное одновременное действие его продомена, выступающего не просто как побочный продукт созревания нейротрофина мозга, а как функциональный антагонист зрелого BDNF.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта 24-25-00073.

РОЛЬ СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ УСЛОВНОГО ОБОРОНИТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКС НА ОБСТАНОВКУ И РЕКОНСОЛИДАЦИИ КОНТЕКСТУАЛЬНОЙ ПАМЯТИ НА ЭТОТ РЕФЛЕКС

Гайнутдинов Х.Л.¹, Дерябина И.Б.¹, Муранова Л.Н.¹, Богодвид Т.Х.^{1,2}, Андрианов В.В.¹

¹ – Казанский федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии, Казань, Россия

² – Поволжский университет физической культуры, спорта и туризма, Казань, Россия

Современные представления о механизмах обучения и памяти основываются на представлении о пластических свойствах нервных клеток и синаптической передачи. Пластичность определяют как длительные модификации клеточной и синаптической функций, позволяющие объяснить простые видоизменения поведенческих реакций, способность к изменению реактивности под влиянием последовательных раздражений или при ассоциировании с другими факторами. Пластические изменения приводят к длительным модификациям поведенческих реакций, происходящих в результате ассоциативного обучения и сенситизации, формы неассоциативного обучения, при которой у животного происходит значительное усиление величины вызванного рефлекс на ранее нейтральный стимул, следующего вслед за нанесением сильной (повреждающей) стимуляции.

Давно возникал вопрос, каким образом новая информация взаимодействует со старой памятью, как она в нее включается. Возникло представление, что консолидированная долговременная память может подвергаться реорганизации через различные сроки после обучения. Возникает процесс, посредством которого реактивированная лабильная память со временем стабилизируется. Для реактивации памяти необходима процедура «напоминания». Такой процесс повторной консолидации памяти при напоминании назвали реконсолидацией, которая также нуждается в белковом синтезе. Была, в том числе, показана возможность реконсолидации долговременной контекстуальной памяти, с предъявлением напоминания и последующей блокадой белкового синтеза, у виноградной улитки при обучении условному оборонительному рефлексу (УОР) на обстановку.

Поэтому целью данной работы явилось формирование УОР на обстановку, ее реконсолидации и исследование изменений электрических характеристик премоторных интернейронов виноградной улитки LPa3 и RPa3, а также серотонинсодержащих модуляторных нейронов Pd2 и Pd4 pedalного ганглия при выработке УОР и реконсолидации памяти на данный рефлекс.

Показано, что выработка условного оборонительного рефлекс на обстановку у улитки сопровождается деполяризационным сдвигом мембранного потенциала и снижением порога генерации потенциалов действия премоторных интернейронов LPa3 и RPa3. Не было обнаружено дальнейших достоверных изменений мембранного потенциала премоторных интернейронов улиток после напоминания (инициации реконсолидации) как с последующей

инъекцией блокатора белкового синтеза анизомицина, так и физиологического раствора. Порог генерации потенциалов действия у этих нейронов снижается после обучения и сохраняется далее неизменным после напоминания (инициации реконсолидации) как с последующей инъекцией анизомицина, так и физиологического раствора. Не найдено достоверных изменений мембранного и порогового потенциалов серотонинсодержащих нейронов педального ганглия Pd4 и Pd2 как после обучения, так и после напоминания как с последующей инъекцией блокатора белкового синтеза анизомицина, так и физиологического раствора.

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

РОЛЬ ИСХОДНЫХ ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ В УСПЕШНОСТИ СЕНСОМОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ СОЦИАЛЬНЫХ КОНТЕКСТАХ

Галушка Е.С., Муртазина Е.П.

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Изучение взаимосвязей индивидуально-типологических характеристик и результативности человека в различных социальных контекстах деятельности является важной задачей современной психофизиологии. Сотрудничество и конкуренция – две основные формы социальных взаимодействий, оказывающие влияние на результативность деятельности людей.

Цель работы – выявление прогностических личностных характеристик и индивидуально-типологических особенностей испытуемых, взаимосвязанных с результативностью сенсомоторной деятельности в различных контекстах социальных взаимодействий. Обследовано 256 испытуемых: 65 пар мужчин и 63 пары женщин (средний возраст 19 лет 7 мес \pm 3 мес).

Модель деятельности – сенсомоторный тренинг (СМТ) «Столбики» программно-аппаратного комплекса «БОС-Кинезис» (ООО «Нейротех», Таганрог, РФ) с биологической обратной связью от ЭМГ-сигналов лучевого сгибателя кисти (лат. flexor carpi radialis) ведущей руки испытуемых. Исследование включало три контекста СМТ: индивидуальный, соревновательный и кооперативный. Личностные качества испытуемых оценивались с помощью теста личности «Большая пятерка» и опросника Карвера-Уайта, позволяющего выявить соотношение систем поведенческой активации и торможения.

Сравнительный анализ результативности мужчин и женщин в индивидуальных, соревновательных и кооперативных условиях деятельности выявил, что в выборке мужчин успешность выполнения тренингов в условиях сотрудничества снижалась относительно индивидуального и соревновательного контекстов. Результативность в выборке женщин не менялась при кооперации (относительно индивидуального тренинга) и была выше, чем у мужчин. Изменения результативности выполнения тренингов в совместных контекстах различались между участниками исходно высоко-, средне- и низкорезультативных подгрупп и были взаимосвязаны с психологическими характеристиками испытуемых. При соревновании увеличение результативности наблюдалось в подгруппах средне- и низкорезультативных испытуемых. В выборке мужчин результативность СМТ положительно коррелировала с показателями шкалы «Настойчивость» и отрицательно с нейротизмом. Обнаружены прямые взаимосвязи между результативностью мужчин в соревновательном контексте и следующими показателями: «Теплота», «Открытость», «Любознательность», «Гибкость» и «Настойчивость». Результативность женщин в индивидуальных условиях

отрицательно коррелировала с баллами по шкалам «Общительность» и «Сенситивность». Уровень экстраверсии лиц обоего пола взаимосвязан с результативностью СМТ в совместных условиях деятельности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность деятельности людей в разных социальных контекстах зависит от пола взаимодействующих субъектов, их исходных показателей результативности и личностных характеристик. Результаты вносят вклад в понимание факторов, определяющих достижение результатов деятельности человека в разных условиях социальных взаимодействий, и могут быть использованы для определения прогностических психофизиологических критериев эффективности командной деятельности, разработки программ тренировок в спорте, оптимизации образовательных и производственных процессов.

Исследование проводилось с соблюдением основных биоэтических правил и было одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов (протокол №3 от 17.02.22 г., получен в отделе организации научных проектов и исследовательских программ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова).

FTY720 УМЕНЬШАЕТ УРОВЕНЬ TNF α И СИНТЕЗ ЦЕРАМИДА В МОЗГЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС

Герасимов П.Н., Брындина И.Г.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

В последние годы участие сфинголипидных механизмов в развитии острой церебральной ишемии активно изучается. Известно, что большую роль в процессах внутриклеточной сигнализации в разных типах клеток играет «сфинголипидный реостат». В частности, установлено, что церамид-1-фосфат и сфингозин-1-фосфат являются антагонистами церамида и сфингозина по ряду эффектов, включая апоптоз/антиапоптоз. В экспериментах на грызунах и в клинических испытаниях на людях показана эффективность модулятора сфингозин-1-фосфатного рецептора финголимода (FTY720) как препарата, который уменьшает размеры инфаркта при моделировании фокальной ишемии мозга и улучшает показатели неврологического дефицита.

Цель исследования – оценить влияние FTY720 на уровень TNF α в мозге и синтез церамида в пути *de novo* по экспрессии основных ферментов данного пути – серинпальмитоилтрансферазы (SPT) и церамидсинтазы (CerS). Эксперименты выполнены на белых нелинейных самцах крыс массой 180-230 г. с соблюдением всех биоэтических норм. Животные были разделены на 3 группы. У крыс 1 группы моделировали острую ишемию головного мозга (ОИГМ, n=17), 2 группу составили животные, которым до моделирования ишемии вводили FTY720 (1 мг/кг массы тела, n=11), в 3 группу вошли ложнооперированные животные (n=9). Ишемию головного мозга вызывали комбинацией обратимой перевязки правой общей сонной артерии с необратимой перевязкой левой общей сонной артерии. Животных наблюдали в течение 3х дней, по истечении этого периода оценивали неврологический статус по шкале Гарсия. Далее животных выводили из эксперимента путем декапитации под общей анестезией. Из ткани головного мозга готовили криостатные срезы, которые обрабатывали первичными анти-SPT, анти-CerS, анти-TNF α антителами, а затем вторичными антителами с флуоресцентной меткой. Оценку уровня исследуемых субстанций проводили с помощью флуоресцентной микроскопии.

Эксперименты показали, что предварительное введение FTY720 позволило увеличить выживаемость животных с ОИГМ до 31%, тогда как во 2й группе (без препарата) она составила 20%. Неврологический дефицит был также менее выражен в группе крыс, получавших FTY720: средний балл по шкале Гарсия в этой группе был равен 13,8 \pm 0,5 из 18,

а в группе крыс с ишемией - $10,9 \pm 0,4$. Показано также, что в мозге животных с ишемией возрастало количество SPT (в 1,5 раза, $p < 0,001$), CerS (в 1,9 раз, $p < 0,001$), церамида (в 1,3 раза, $p < 0,001$) и TNF α (в 1,6 раз, $p < 0,001$). У крыс, получавших FTY720, уровень SPT и CerS снизился и был сопоставим со значениями ложнооперированной группы. Концентрации церамида и TNF α также снизились, но не до уровня контрольных значений.

Результаты работы свидетельствуют о том, что FTY720 уменьшает смертность животных и степень неврологического дефицита, ограничивает повышение уровня провоспалительного цитокина TNF α и активацию синтеза церамида в мозге при острой церебральной ишемии.

БЕТА-АРРЕСТИН 2 - НОВАЯ МИШЕНЬ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ

Горбачева Л.Р.¹, Галков М.Д.¹, Волкова А.А.^{1,2}

¹ – *Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

² – *Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия*

Анализ исследований последних лет указывает на возрастающее внимание ученых к роли адапторных белков, в частности аррестинов, которые обеспечивают не только интернализацию и инактивацию рецепторов, но и участвуют в запуске внутриклеточного сигналинга. Нарушение мозговых функций в результате индукции нейровоспаления, сопровождающего поражения мозговой ткани в результате инсульта, травмы, нейродегенеративных заболеваний на фоне нарушения обмена глюкозы, например, при сахарном диабете, является одним из ключевых факторов гибели нейронов. В связи с этим несомненный интерес представляет исследование возможной роли бета-аррестинов в нейродегенерации и воспалении при ишемии мозга на фоне диабета.

В представленной работе были изучены механизмы PAR1-зависимой нейропротекции при фото-индуцированной ишемии и стрептозотоцин-вызванном нейровоспалении у мышей.

На модели фотоиндуцированной ишемии, с использованием мышей нокаутных по гену белка бета-аррестина-2, оценено нейропротекторное и противовоспалительное действие пептида-агониста PAR1. Был оценен уровень маркеров воспаления в гиппокампе и коре мозга у мышей дикого типа и нокаутных по гену Arg β 2 на фоне стрептозотоцин-вызванного диабета.

Показано, что двухкратное введение пептида-агониста PAR1 (AP9, 20 мг/кг, в/в) уменьшило объем поражения мозга при фототромбозе. Что подтверждается уменьшением очага поражения мозга, оцененного с помощью ТТС-окрашивания, снижением нарушения ГЭБ и неврологического дефицита у мышей, определенного с помощью теста «Решетка». При этом мы не наблюдали защитного эффекта AP9 у мышей, нокаутных по гену Arg β 2.

В тоже время нокаут гена Arg β 2 потенцировал системное воспаление у мышей, как в норме, так и при индукции диабета многократным введением низких доз стрептозотоцина. Стрептозотоцин-вызванный диабет не влиял на уровень экспрессии маркеров воспаления, а также рецепторов PAR1 и PAR4 у мышей с полноценной экспрессией гена Arg β 2, а нокаут гена Arg β 2 вызывал повышение экспрессии провоспалительных факторов как в отсутствие, так при стрептозотоцин-вызванном диабете у мышей, что может свидетельствовать о вовлечение белка β -аррестина 2 в развитие диабет-зависимого воспаления.

Таким образом, адапторный белок бета-аррестин-2 включен в механизмы регуляции выживаемости нейронов в условиях ишемии и сахарного диабета и может быть новой потенциальной мишенью для нейропротекторной и противовоспалительной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 24-75-00164.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Давыдова Л.А.¹, Реутов В.П.², Сорокина Е.Г.³

¹ – *Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

² – *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия*

³ – *Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава,
Москва, Россия*

Одной из актуальных задач фундаментальной и регенеративной медицины является проблема ангиогенеза и восстановления функций органов, поврежденных в результате нарушения их связей с центральной нервной системой (ЦНС). Разрыв связи между органом и ЦНС может произойти в результате заболевания, травмы или при трансплантации органа. Начиная с 60-х годов XX века в лаборатории морфологии Института физиологии НАН РБ под руководством выдающегося белорусского ученого – эмбриолога и нейроморфолога, академика, доктора медицинских наук, профессора, Лауреата Государственной премии СССР Давида Моисеевича Голуба (1901–2001) проводились исследования, которые в настоящее время получили название создание тканеинженерных конструкций с помощью метода ганглиопексии.

Тканевая инженерия развивалась на протяжении нескольких веков, и только в настоящее время стало возможным создавать многие ткани организма с помощью современных технологий: микропроизводство и трёхмерная биопечать, в сочетании с нативными тканевыми клетками/стволовыми клетками. Эти достижения позволили создать новые ткани, которые должны соответствовать свойствам живых тканей: возможность самовосстановления, поддержание кровоснабжения, модифицировать строение в ответ на изменения окружающей среды. К таким изменениям можно отнести трансплантацию, протезирование, тканевую инженерию.

Трансплантация - пересадка органов и тканей. Протезирование - замена утраченных или необратимо поврежденных частей тела искусственными заменителями - протезами. Клеточная и тканевая инженерия - занимается созданием новых тканей и органов для использования их в основном при трансплантации. Для полноценного функционирования органа необходимы: постоянная доставка кислорода, питательных веществ и удаление продуктов обмена. Именно кровеносная система выполняет указанные функции. Формирование новых сосудов реализуется из уже существующих кровеносных сосудов. Этот процесс называется ангиогенезом. Стимулирование ангиогенеза является ключевым направлением для повышения выживаемости тканеинженерных конструкций после их имплантации. Применение концепций В.П. Реутова (Reutov Nitric Oxide and Superoxide Cycles) позволило объяснить одну из возможных причин нарушения выживаемости тканеинженерных конструкций после их трансплантации за счет активации образования высокотоксичных соединений — диоксида азота (NO₂), пероксинитритов и ОН-радикалов.

Благодаря последовательному и глубокому изучению эмбриогенеза вегетативной (автономной) нервной системы, выделению общих закономерностей ее развития, экспериментальной проверки возникших представлений о строении нервной системы Д.М. Голубу и его ученикам удалось в эксперименте, а затем и в клинике образовать новые нервные пути и центры местной иннервации.

По мнению Д.М. Голуба: «Применение идей кибернетики в морфологии является чрезвычайно перспективным для дальнейшего развития и углубления функционального

подхода к морфологическим закономерностям. Следует надеяться, что данные нейроморфологии могут оказаться полезными как для теоретической нейрокибернетики, так и для бионики».

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ НЕЙРОНОВ СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ КОШКИ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Емануйлов А.И.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В постнатальном онтогенезе в нейронах симпатических ганглиев идет перестройка медиаторного состава, которая может происходить под влиянием различных трофических факторов. Целью настоящего исследования явилось определение иммуногистохимических характеристик нейронов краниального шейного ганглия (КШГ), звездчатого ганглия (ЗГ), чревных ганглиев (ЧГ) методом двойного мечения и последующего анализа при помощи флуоресцентной микроскопии в постнатальном онтогенезе.

Нейропептидный состав нейронов котят разного возраста (новорожденные, 10-, 20-, 30-, 60-, 180-суточные) исследовался иммуногистохимическим методом с использованием двойного мечения.

Наибольшее количество нейронов в симпатических ганглиях всех возрастных групп являлись норадренергическими и содержали фермент синтеза норадреналина тирозингидроксилазу (ТГ). Доля нейронов, содержащих ТГ и нейропептид Y, непрерывно возрастала с момента рождения до конца 2-го месяца жизни во всех исследованных ганглиях. В ЧГ нейропептид Y содержал достоверно больший процент нейронов по сравнению с КШГ. Иммунореактивность к остальным исследованным маркерам (ВИП, СОМ, кальбиндин) обнаруживалась менее, чем у 10% нейронов в общей популяции нейроцитов исследованных симпатических ганглиев. В ЗГ небольшое количество клеток уже с момента рождения содержало ВИП ($4.6 \pm 0.7\%$). Процент этих нейронов возрастал до 10 дня жизни ($8.1 \pm 1.3\%$), а затем снижался. Процент ВИП-положительных клеток в КШГ и ЧГ был незначительным (менее 1%).

Полученные данные свидетельствуют о неоднородности клеточного состава нейронов симпатических ганглиев кошек уже к моменту рождения. Набор нейропептидов, характерный для взрослого организма, присутствует в КШГ, ЧГ и ЗГ котят уже с момента рождения, при этом развитие нейронов с различным нейропептидным составом происходит гетерохронно. Окончательно состав нейротрансмиттеров в симпатических ганглиях стабилизируется к концу второго месяца жизни.

РАЗЛИЧИЯ НЕЙРОГЕНЕЗА И НАРУШЕНИЙ ПОВЕДЕНИЯ ПОСЛЕ ПТЗ-ВЫЗВАННОГО СУДОРОЖНОГО ПРИСТУПА У МЫШЕЙ И КРЫС

Иванова-Дятлова А.Ю., Аниол В.А.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Появление новых нейронов в гиппокампе взрослых млекопитающих связывают с работой памяти, но сущность и механизм этой связи, несмотря на интенсивные и продолжительные исследования, остаётся неясным. Единичный судорожный приступ, вызванный введением блокатора ГАМК-рецепторов пентилентетразола (ПТЗ) был выбран нами как мягкий способ воздействовать на уровень нейрогенеза у модельных животных. В

предыдущих работах нами было показано, что после этого воздействия у крыс повышается в полтора раза число новых нейронов в зубчатой фации гиппокампа, развивается нейровоспаление, а также отложенные (через 3 месяца после судорожного приступа) нарушения памяти в поведенческих тестах, в том числе в тесте распознавания нового объекта (NORT). Известно, что у мышей, ещё одного модельного вида грызунов, уровень нейрогенеза выше, чем у крыс. Для выяснения связи между нарушением образования и встраивания новых нейронов и поведенческими нарушениями мы провели эксперименты с мышами в той же парадигме, что в предыдущих работах с крысами. В исследовании использовали самцов белых мышей линии ICR. В предыдущих работах с помощью введения BrDU в течение суток после моделирования судорог и подсчёта новых клеток на срезах гиппокампа мы показали менее выраженное, чем у крыс, изменение уровня нейрогенеза. Для сравнения поведения мышей и крыс выбрали тест NORT, который, согласно данным литературы, успешно выполняют и лабораторные крысы, и мыши. Однако для работы с мышами в этом тесте нам потребовался тщательный подбор условий. В поведенческой части исследования судорожный приступ моделировали однократным введением химического конвульсанта пентилентетразола (ПТЗ, 70 мг/кг, n=14); животные контрольной группы (n=14) получали раствор NaCl (0,9%). Далее на сроках 1 – 3 месяца после приступа проводили тест NORT. Несмотря на менее значимое изменение числа новых нейронов у мышей и, соответственно, ожидаемое меньшее влияние судорожного приступа на работу памяти, мыши, перенесшие судорожный приступ, хуже выполняют этот поведенческий тест. Нарушения, так же как и у крыс, развивались медленно, но достоверное отличие между группами заметно не через три, а уже через два месяца после воздействия ПТЗ – возможно, здесь играет роль большее число новых нейронов у мышей в сравнении с крысами. Эти результаты подтверждают гипотезу о связи нарушения встраивания нейронов и нарушений памяти, но поднимают вопрос о более тонком исследовании их механизмов.

НЕЙРОПЕПТИДЫ И ГЕСТАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПОВТОРНОГО КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Ишуткина Т.А., Себякина Т.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

Одной из ведущих современных проблем акушерства и гинекологии является определение причин нарушений сократительной деятельности и кровоснабжения матки, приводящих к аномалиям родовой деятельности и повышению частоты кесарева сечения (КС) с образованием рубца, осложняющего течение повторной беременности. Целью настоящего исследования стало изучение корреляции иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии нейропептидов, участвующих в регуляции сократительной активности гладких миоцитов матки и маточных артерий, с показателями лабораторных исследований и данными клинического анамнеза женщин с различными осложнениями гестационного периода. Биоптаты матки женщин, родоразрешённых путём повторного кесарева сечения на сроке 37 - 41 недель беременности в ОБУЗ «КГК Больница скорой медицинской помощи» г. Курска, окрашивали поликлональными антителами, распознающими нейропептид Y (NPY), вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и вещество P (вР).

NPY выявлен в децидуальных клетках стромы эндометрия, эпителии маточных желез и цитотрофобласте. В миометрии NPY, ВИП и вР- эргические волокна располагались главным образом вдоль и вокруг гладкомышечных клеток. NPY в децидуальных клетках значимо коррелировал с индексами воспаления: положительно с нейтрофильно-лимфоцитарным коэффициентом и отрицательно – с индексом Гаркави. Помимо этого, повышенная экспрессия NPY у женщин с повторным КС ассоциировалась с

воспалительными процессами, угрозой преждевременных родов и более выраженным (>6мм) рубцом на матке. Снижение экспрессии ВИП в миометрии женщин сопровождалось значимым повышением концентрации лейкоцитов, сокращением числа лимфоцитов, уменьшением массы последа и наличием плацентарной недостаточности. Выявлена положительная корреляционная связь вР с концентрацией эритроцитов. Предполагается, что гипоксия, сопутствующая хроническим воспалительным процессам в матке, стимулирует экспрессию вР и потенцирует его влияние на эритропоэз. Следовательно, высокий уровень экспрессии вР может быть следствием хронических воспалительных заболеваний.

Таким образом, экспрессия нейропептидов периферической нервной системы в матке связана с наличием воспалительных реакций, которые могут повлечь за собой различные гестационные осложнения, иммунологические нарушения и большую кровопотерю.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ МЮ-РИТМА ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ДВИЖЕНИЙ И ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ ВЫРАЖЕНИЙ ЛИЦ

Каримова Е.Д.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Мю-ритм (8-13 Гц), регистрируемый над сенсомоторными областями коры, широко используется в качестве электрофизиологического маркера активности системы зеркальных нейронов. Его десинхронизация (ERD) возникает не только при выполнении действий, но и при наблюдении за движениями других людей. Однако ключевой проблемой в интерпретации данных является пространственное перекрытие мю-ритма с затылочным альфа-ритмом того же частотного диапазона, который модулируется процессами зрительного внимания. Целью настоящего исследования было применение анализа независимых компонент (ICA) для разделения источников мю- и альфа-ритмов и последующий анализ их реакций на наблюдение биологических движений руки и статических эмоциональных выражений лица в сравнении со стандартной экспериментальной обработкой ЭЭГ без разделения источников.

В исследовании приняли участие 32 здоровых праворуких добровольца. Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием 32-канальной системы по международной системе 10-20. Стимульный материал включал два блока: пассивное наблюдение за видеозаписями движений руки (сжатие кисти, жесты, манипуляции с предметом) и предъявление фотографий эмоциональных выражений лица (радость, печаль), подобранных из открытых фотостоков для обеспечения естественности. Для обработки данных применялся метод независимых компонент (Infomax ICA) с последующей классификацией компонентов на сенсомоторные (мю) и затылочные (альфа), а также сигналы с топологичных электродов ЭЭГ (центральные и затылочные). Для временно-частотного анализа выделенных компонентов и данных электродов использовалось вейвлет-преобразование Морле с расчетом ERD/ERS относительно бейслайна и кластерный пермутационный статистический анализ.

Применение ICA позволило успешно отделить независимые сенсомоторные и зрительные компоненты у большинства испытуемых. Анализ показал качественно различную динамику мю-ритма в зависимости от типа стимула. Наблюдение движений руки вызывало ожидаемую десинхронизацию (ERD) в мю-компонентах, что согласуется с классической моделью активации зеркальной системы. В противоположность этому, наблюдение эмоциональных выражений лица вызывало устойчивую и статистически значимую синхронизацию (ERS) мю-ритма в течение первых четырех секунд предъявления стимула. При этом традиционный анализ на уровне центральных электродов (C3, C4, Cz) показывал в этом же условии смешанную и менее надежную картину: кратковременную синхронизацию, сменяющуюся выраженной десинхронизацией. Данное расхождение

указывает на то, что сигнал с электродов в условиях зрительной стимуляции представляет собой смесь, где десинхронизация обусловлена в большей степени вкладом затылочного альфа-ритма, распространяемого путем объемного проведения.

Полученные результаты демонстрируют, что реакция мю-ритма на социальные стимулы является не универсальной, а качественно дифференцированной. Наблюдение действий активирует моторную симуляцию, что отражается в десинхронизации ритма (ERD). В то же время наблюдение эмоций связано с противоположным эффектом – синхронизацией (ERS), что может свидетельствовать о торможении моторной симуляции или о вовлечении иных, немоторных нейронных механизмов, связанных с социально-эмоциональной оценкой. Таким образом, применение методов разделения источников, таких как ICA, является необходимым условием для корректной интерпретации данных ЭЭГ в исследованиях социального познания.

ВОЗРАСТНЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ПАРААОРТАЛЬНОГО ПАРАГАНГЛИЯ

Кемоклидзе К.Г.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Поясничный парааортальный параганглий (ППП) или орган Цукеркандля является самым крупным экстраадреналовым компонентом симпатoadреналовой системы, проявляющим наибольшую активность в пре- и раннем постнатальном онтогенезе, а с возрастом структурно и функционально деградирующим. В последнее время накопился ряд противоречивых данных, ставящих под вопрос не только сроки и характер, но и сам факт возрастной инволюции ППП.

Цель исследования – изучить характер возрастных преобразований ППП в постнатальном онтогенезе.

Материал и методы. Исследование проведено на 48 интактных крысах-самцах породы Вистар основных постнатальных возрастных периодов с известной датой рождения: новорожденные (0–1 суток) подсосный возраст (7–8, 14 и 21 сутки), 1 месяц (инфантильные), 3 месяца (ювенильные), 6–8 месяцев (молодые взрослые), 14 месяцев, 2 года (старые) по 5-7 животных на срок.

Животных подвергали эвтаназии анестетиком золетилом и брали брюшную аорту с окружающими структурами в области залегания ППП с запасом: между почечными и общими подвздошными артериями. Для выявления хромаффинных клеток и оценки их функциональной активности применяли метод хромаффинной реакции по Нопогé с докраской толуидиновым синим. Готовили полные наборы серийных срезов образцов, все поля зрения которых просматривали в цифровой микроскоп. При обнаружении хромаффинных структур делали их цифровые сканы. На полученных сканах у найденных хромаффинных структур измеряли общую длину и ширину, а у их хромаффинных клеток – площади сечения. Эксперименты проводились с полным соблюдением норм биоэтики по действующим национальными и международным стандартам.

Результаты и их обсуждение. У всех новорожденных животных присутствует хорошо развитый ППП, содержащий массивы хромаффинных клеток с умеренной хромаффинной реакцией и разнородные группы малодифференцированных клеток. С конца 1-й постнатальной недели размеры и количество хромаффиноцитов в ППП уменьшаются (по ряду признаков путем аутофагии), а присутствие нервных клеток увеличивается. Это ведет к превращению ППП в смешанный хромаффинно-нервный, затем в типичный нервный узел. К 1-му месяцу хромаффиноциты в области ППП полностью исчезают. Начиная с 3 месяцев в

нервных узлах этой области вторично появляются группы хромаффиноцитов с интенсивной хромаффинной реакцией, и далее их количество и размеры растут до глубокой старости.

Мы связываем причины возрастной инволюции ППП с активизацией в тот же период созревания мозгового вещества надпочечника, а вторичное появление и гипертрофию хромаффиноцитов в области ППП – с усилением стрессовых воздействий при взрослении и ослаблением функции сердечно-сосудистой системы при старении. Оба фактора вызывают подъем уровня глюкокортикоидов, являющихся стимуляторами пролиферации экстраадреналовой хромаффинной ткани.

В основе возникших по вопросу возрастной инволюции ППП противоречий, по-видимому, лежит смешанный, начиная со второй постнатальной недели, хромаффинно-нервный характер ППП, а далее весьма вариабельная степень выраженности вторичных хромаффинных структур.

Выводы:

1. ППП крыс с 1-й по 4-ю постнатальную неделю демонстрируют выраженную возрастную инволюцию, сопровождаемую замещением хромаффинной ткани нервной.
2. После завершения возрастной инволюции ППП в нервных узлах этой области вторично появляются скопления хромаффиноцитов, прогрессирующие по мере взросления и старения организма.

ЛИПОФУСЦИН – МАРКЕР ВОЗРАСТНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кирик О.В.¹, Алексеева О.С.^{1,2}, Коржевский Д.Э.¹

¹ – *Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия*

² – *Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия*

Общеизвестно, что липофусцин (ЛФ) является эндогенным пигментом и формируется в цитоплазме долгоживущих популяций клеток, таких как нейроны головного мозга, кардиомиоциты и некоторые другие, при старении. Последнее время внимание исследователей привлекает взаимосвязь присутствия ЛФ в клетках с развитием дегенеративных процессов таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, макулодистрофия и др. Липофусцин преимущественно встречается в тканях человека и животных с относительно высокой продолжительностью жизни.

Цель настоящего сообщения состояла в демонстрации возможностей применения флуоресцентных подходов для выявления малых количеств липофусцина у лабораторных животных – крыс линий Wistar и SHR.

В работе были использованы фронтальные срезы головного мозга крыс-самцов линии Wistar разного возраста: 60 суток (n=3), 4-5 мес (n=3), 18 мес (n=3) и линии SHR: 4 мес (n=3), 9 мес (n=3). *Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 1/25 от 27.01.2025).* При работе с животными соблюдали основные принципы Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.) и «Правила надлежащей лабораторной практики» (приказ № 199н от 01.04.2016 г. Минздрава России). Животных умерщвляли путем декапитации под глубоким эфирным наркозом. Материал фиксировали в спирт-этанол-формальдегиде, обезжизняли и заливали в парафин. Для изучения автофлуоресценции ЛФ срезы (5мкм) обрабатывали двумя разными способами. Первый способ: после депарафинирования срезы заключали в гидрофобную среду Cytoseal 60 (Richard-Allan Scientific, США). Второй способ: после депарафинирования и гидратирования срезы заключали в водную среду ProLong Diamond Antifade Mountant with DAPI (Invitrogen,

США). Препараты анализировали и производили съемку с помощью конфокальных микроскопов LSM 710 и LSM 800 (Zeiss Германия).

Сравнительное изучение препаратов, заключенных в разные среды показало, что интенсивность флуоресценции была выше на препаратах, заключенных в гидрофобную среду, что позволяло получать сигнал только от гранул ЛФ. Преимущество водной среды для заключения проявлялось в том, что подкраска ядер DAPI не перекрывала сигнал ЛФ и позволяла лучше ориентироваться в ткани. При изучении головного мозга крыс Wistar различных возрастных групп оказалось, что гранулы ЛФ начинают появляться уже у 60-суточных животных и накапливаются в возрасте 18 мес. При этом у возрастных животных наблюдается накопление ЛФ не только в нейронах, но и в отдельных периваскулярных клетках, предположительно в периваскулярных макрофагах, а также в эпителиальных клетках сосудистого сплетения. В эпендиме желудочков наблюдается необычная картина – в большинстве клеток обнаруживается по одной флуоресцирующей грануле, которая по спектральному анализу соответствует гранулам ЛФ. При сравнении степени накопления ЛФ у животных линий Wistar и SHR отмечается увеличение числа гранул и площади скоплений ЛФ у животных, которые демонстрируют повышенное артериальное давление.

Таким образом ЛФ характерен для нейронов головного мозга интактных крыс и его накопление может быть одним из критериев патологического процесса, связанного с нейродегенерацией (дисциркуляторная энцефалопатия).

Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»

ИММУННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У САМОК КРЫС С ОСТЕОАРТРИТОМ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Клименко А.В., Винникова В.Д., Пак О.С., Перцов С.С.

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Процессы как врождённого, так и адаптивного иммунитета участвуют в развитии хронического воспаления суставов. В реализации функции медиаторов воспаления участвуют клетки крови – лейкоциты и их субпопуляции.

Целью исследования явилось изучение уровня цитокинов и количества клеток белой крови у самок крыс с экспериментальным остеоартритом височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС).

Исследование проведено на 29 самках крыс линии Wistar (масса тела $231,2 \pm 11,5$ г). Опыты одобрены комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (протоколы №3 от 21.02.24 и №10 от 28.04.25). Выполнено две серии экспериментов. В первой серии крысы (n=9) получали инъекцию моноиодацетата натрия (МИА) в дозе 16 мг/кг в ВНЧС. Забор крови из хвостовой вены, с последующим определением абсолютного количества лейкоцитов и их субпопуляций, осуществляли в исходном состоянии, через 24 часа после инъекции (1-е сутки), а также на 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки. Во второй серии опытов сформированы три экспериментальные группы: группа 1 – интактные особи (контроль; n=6); группы 2 (n=7) и 3 (n=7) – формирование остеоартрита ВНЧС в первые сутки наблюдений. Концентрацию ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 в плазме крови, определяли методом твердофазного ИФА: у особей группы 1 – в 1-е сутки; у животных групп 2 и 3 – на 14-е и 28-е сутки соответственно.

При анализе лейкоцитарной формулы крыс установлено, что на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки после введения МИА абсолютное значение лейкоцитов в крови было больше на 24,7, 21,0, 18,3, 29,3, 24,6 и 39,6%, чем в исходном состоянии ($p<0,05$). При анализе популяционного состава лейкоцитов на разных сроках формирования остеоартрита выявлено, что на 28-е сутки количество нейтрофилов увеличилось на 12,2% по сравнению с исходным состоянием ($p<0,05$). На 7-е сутки эксперимента изучаемый показатель в крови у крыс был меньше на 5,4%, чем в 1-е сутки ($p<0,04$). Показано, что на 7-е, 14-е и 28-е сутки наблюдений количество лимфоцитов у крыс было больше на 24,1, 37,4 и 39,1% соответственно, чем в исходном состоянии ($p<0,04$). Установлено, что на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки содержание моноцитов увеличилось на 47,6, 69,4, 59,2, 79,2, 66,6 и 86,9% соответственно по сравнению с исходным состоянием ($p<0,05$). Выявленный умеренный лейкоцитоз, у крыс с остеоартритом, вызванным введением МИА в ВНЧС, связан с увеличением популяции моноцитов и лимфоцитов как в относительно ранние (7-е – 14-е сутки), так и в поздние сроки развития воспалительной реакции (28-е сутки).

При изучении некоторых показателей цитокинового профиля крови установлено, что на 28-е сутки у животных, получивших МИА, содержание ФНО- α больше на 41,2%, чем на 14-е сутки ($p<0,05$). На 14-е и 28-е сутки уровень ИЛ-6 в плазме крови животных с остеоартритом, был ниже на 40,2% и 45,1% соответственно, чем у интактных особей ($p<0,05$). На 14-е и 28-е сутки у крыс, получивших инъекцию МИА, концентрация ИЛ-10 в крови была ниже на 19,1% и 13,1%, чем у контрольных животных ($p<0,05$). Таким образом, в указанных условиях концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 были ниже у особей с остеоартритом ВНЧС, чем у интактных животных; указанные особенности выявлены как на относительно ранних (14-е сутки), так и на поздних (28-е сутки) сроках наблюдений. Уровень ФНО- α у крыс с экспериментальным артритом был больше на позднем, чем на раннем этапе наблюдений.

Наблюдаемые изменения лейкоцитарной формулы и некоторых показателей цитокинового профиля крови крыс, получивших инъекцию МИА в ВНЧС, могут отражать компенсаторную перестройку иммунных механизмов, направленную на ограничение воспалительной реакции на разных сроках её развития.

НАРУШЕНИЯ НЕЙРОНОВ ПОЯСНОЙ КОРЫ МОЗГА КРЫС ПРИ ХОЛЕСТАЗЕ

Климуть Т.В.¹, Заерко А.В.¹, Емельянчик С.В.², Зиматкин С.М.¹

¹ – Гродненский государственный медицинский университет, Гродно,
Республика Беларусь

² – Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Республика
Беларусь

Актуальность. Холестаз – застой желчи, возникающий при прекращении ее оттока из печени в 12-перстную кишку. Это приводит к нарушению пищеварения и повышенному поступлению в кровь и мозг токсических компонентов желчи, что вызывает нарушения поведения, морфологические и биохимические изменения в мозге. Поясная кора принимает участие в когнитивных процессах и эмоциональной регуляции и совершенно не изучена при данной патологии.

Цель. Обобщить наши данные о микроскопических изменениях нейронов поясной коры головного мозга крыс при подпечёночном холестазе.

Материалы и методы исследования. Исследования выполняли на беспородных белых крысах самцах. Эксперимент проводили с соблюдением всех основных биоэтических правил. Подпечёночный холестаз моделировали путем перерезки общего желчного протока (ОЖП)

между двумя лигатурами. В контроле проводили только лапоротомию. На 2-й, 5-й, 10-й, 20-й, 45-й и 90-й день опытные и контрольные животные в утренние часы одновременно погружались в эфирный наркоз и тут же подвергались декапитации. Использовали гистологический, иммуногистохимический, цито- и морфометрический, а также статистический методы исследования.

Результаты. Через 10-20 дней после перерезки ОЖП (пик холестаза) погибает до 40% нейронов поясной коры. Холинергические нейроны при этом более чувствительны к холестазу. Содержание фермента синтеза ацетилхолина холинацетилтрансферазы в цитоплазме выживших нейронов мелкоклеточного слоя снижается через 5 суток после перерезки ОЖП, достигая максимума на 10 сутки, в крупноклеточном слое снижение наблюдали на 10-е сутки холестаза с максимумом на 45-е сутки. После перерезки ОЖП у крыс в нейронах поясной коры уменьшается иммунореактивность маркера энергетического метаболизма АТФ-синтазы. Эти нарушения появляются на 2-5 сутки после операции, достигают максимума на 10-20 сутки. Изменения содержания нейроглобина, депонирующего и поставляющего кислород к митохондриям, при холестазе носит волнообразный характер: возрастает в нейронах мелкоклеточного слоя на 5-е и 10-е сутки, а в крупноклеточном на 10-е и 20-е сутки. На 20-е снижается в мелкоклеточном слое, а в крупноклеточном на 45-е сутки. Содержание кальций-депонирующего белка кальбиндина в нейронах поясной коры существенно возрастает на 10-е и 20-е сутки после операции, а затем нормализуется или даже снижается. При холестазе наблюдается возрастание содержания активатора аутофагии AMBRA1 в нейронах поясной коры мозга крыс уже на ранних сроках холестаза с 5-х суток, которое сохраняется до 10-суток в мелкоклеточном и до 20-х суток в крупноклеточном слоях. В ранние сроки холестаза в нейропиле возрастает содержание маркера пресинаптических терминалей синаптофизина. В отдалённые сроки (45-90 суток) после перерезки ОЖП у выживших животных (у них происходит самоустранение холестаза в результате разрастания обходных желчевыводящих протоков) строение и содержание молекулярных маркеров в сохранившихся нейронах поясной коры постепенно нормализуется.

Заключение. Развитие подпечёчного холестаза сопровождается структурными и молекулярными нарушениями в нейронах поясной коры, что приводит к гибели значительного числа клеток. При самоустранении холестаза к 90-му дню после хирургического вмешательства структура и функции выживших нейронов приходят в норму. Все это демонстрирует высокую чувствительность и адаптационные возможности нейронов поясной коры мозга крысы при холестазе и участие в этом ключевых молекулярных маркеров.

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА У ДЕТЕЙ – СИБЛИНГОВ ОНКОПАЦИЕНТОВ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕГРАЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ

Ковалева А.В.¹, Лихоманова Е.Н.^{1,2}

¹ – *Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия*

² – *ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева», Чехов, Россия*

Дети, являющиеся братьями и сёстрами онкопациентов, развиваются в условиях хронического семейного стресса (АВСХ-модель семейного кризиса Р. Хилла, 1949). При этом известно, что хронический стресс нарушает баланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), что проявляется снижением вариабельности сердечного ритма (ВРС) и увеличением физиологической

напряжённости (Thayer, 2010; Michels, 2013). Однако исследования изменений в ВНС в результате хронического стресса как правило касаются ограниченного набора параметров, а физиологические механизмы адаптации сиблингов онкопациентов к хроническому стрессу не исследованы. Целью данной работы было изучение особенностей вегетативной регуляции у детей, развивающихся в условиях хронического стресса, и предложить новый подход к интегральной оценке их состояния.

В исследование включено 113 детей 7–11 лет ($M=9,7\pm1,4$): 65 сиблингов онкопациентов, проходивших реабилитацию на базе ЛРНЦ «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва, и 48 условно здоровых школьников (контроль). Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Регистрация физиологических показателей (ФПГ, ЭМГ лба, пневмограмма, кожная проводимость) проводилась в состоянии покоя. Показатели ВРС вычислялись с использованием спектрального, временного и нелинейного методов анализа. *Исследование одобрено этическими комиссиями ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий и ЛРНЦ «Русское поле».*

Анализ средних абсолютных значений показателей ВРС не выявил статистически значимых различий между группами. Однако наблюдались тенденции к снижению ВРС по разным индексам и значимое повышение ЭМГ у сиблингов. Далее был применён интегральный подход: показатели, по которым наблюдались различия между группами на уровне тенденций (RR, SDNN, RMSSD, pNN50, Total Power, ЭМГ) были нормированы и объединены в модель логистической регрессии. Такой анализ позволил сформировать обобщённый индекс напряжённости, который продемонстрировал способность различать группы ($U=2322.0$, $p=1.0\times10^{-5}$, $AUC=0,74$), тогда как изолированные показатели по отдельности не достигали статистической значимости. Тот факт, что кожная проводимость (маркер симпатической активации) не продемонстрировал значимости при сравнении сиблингов и контрольной группы, позволяет предположить, что у сиблингов наблюдается скорее снижение парасимпатического тонуса, чем рост активации симпатического отдела ВНС. Полученные данные согласуются с результатами мета-анализа, где показано, что хронический стресс сопровождается снижением парасимпатической активности и уменьшением ВРС (Thayer, 2010). Применение комбинированного индекса позволило выявить системные сдвиги, связанные с хроническим стрессом у сиблингов. Такой подход позволяет разрабатывать новые объективные критерии оценки вегетативного (дис)баланса.

Таким образом, применение логистической регрессии для анализа комплекса физиологических показателей позволяет перейти от частных метрик к интегральной оценке состояния вегетативной регуляции. Выявленный дисбаланс у сиблингов онкопациентов подтверждает значимость хронического стресса как фактора нарушения вегетативного гомеостаза у детей уже в младшем школьном возрасте и подчёркивает необходимость разработки программ профилактики и комплексной поддержки этой уязвимой категории.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИМПУЛЬСНОГО РЕЖИМА ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МОЩНОСТЬЮ 400 мВт РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭКСПОЗИЦИИ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНУЮ МОДЕЛЬ

Кононова А.С.¹, Соколова М.Г.^{1,2}, Иваненко А.В.¹

¹ – Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

² – Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена
Санкт-Петербург, Россия

Введение. В последние годы лазеры ближнего инфракрасного диапазона находят все более широкое применение в медицинской практике, особенно в нейрохирургии, неврологии и дерматологии. Однако вопросы, связанные с определением безопасных параметров воздействия, в частности продолжительности экспозиции, остаются недостаточно изученными.

Цель. Определение безопасности импульсного лазерного излучения при различной длительности экспозиции путем оценки функциональных и морфологических изменений кожи человека.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 6 здоровых добровольцев. Воздействие проводилось на кожу предплечья аппаратом «Лахта-Милон», длина волны 0,97 мкм, мощность излучения 400 мВт, в импульсном режиме (длительность импульса 50 мс, интервал 50 мс) с различной длительностью экспозиции 10, 20 и 30 минут. Оценка реакции кожи включала: клинический осмотр (гиперемия, отек, субъективные ощущения); термографию (измерение локальной температуры); неинвазивные методы исследования (микрофотографирование). Оценка реакции кожи проводилась сразу после процедуры, на 3-и и 10-е сутки. Статистический анализ проводился, используя пакет STATISTICA 8.0.

Результаты. При всех исследуемых длительностях экспозиции (10, 20 и 30 минут) наблюдалась сходная картина реакции кожи ($p > 0,05$). Отмечалось незначительное покраснение (эритема) и повышение температуры в среднем на 1,2–1,5°C которое исчезало в течение 15–20 минут после окончания процедуры. Микрофотографирование также не выявило структурных изменений в эпидермисе. Субъективные ощущения пациентов варьировались от легкого тепла до полного отсутствия дискомфорта.

Выводы. Проведенное исследование показало, что импульсное лазерное излучение с длиной волны 0,97 мкм и мощностью 400 мВт не вызывает значимых изменений в коже при продолжительности воздействия до 30 минут. Отсутствие статистически значимых различий в реакции кожи при разной длительности экспозиции ($p > 0,05$) свидетельствует о безопасности данного режима воздействия. Полученные данные позволяют рекомендовать использование этого типа лазера в клинической практике при продолжительности процедур до 30 минут. Дальнейшие исследования могут быть направлены на оценку эффективности данного режима для конкретных терапевтических применений и оценку воздействия более высокой мощности лазерного излучения.

СТИМУЛЯЦИЯ ЭНДОГЕННЫХ МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кочеткова Д.Л., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В., Якушева Е.Н.

Рязанский государственный медицинский университет, Рязань, Россия

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из ведущих причин инвалидизации. Ключевую роль в восстановлении неврологического дефицита играют процессы нейропластичности. Перспективным направлением терапии является фармакологическая стимуляция эндогенных нейрорегенеративных механизмов.

Цель исследования: Изучить влияние однократного введения Церебролизина на ключевые маркеры нейропластичности, апоптоза и гипоксии в модели ишемии-реперфузии головного мозга у крыс.

Материалы и методы. На крысах-самцах линии Wistar моделировали ишемию путем 60-минутной окклюзии средней мозговой артерии с последующей реперфузией (метод J. Koizumi). В момент начала реперфузии животным внутрибрюшинно вводили: 1) физраствор

(контроль); 2) Церебролизин (215 мг/кг). Через 4, 8 и 24 часа оценивали относительное количество белков в ишемизированном полушарии методом вестерн-блоттинга. Через 24 часа определяли объем инфаркта с помощью окрашивания 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом.

Результаты. В ходе исследования было установлено, что однократное внутрибрюшинное введение Церебролизина в дозе 215 мг/кг при окклюзии-реперфузии средней мозговой артерии (введение при начале реперфузии) уменьшает площадь поражения головного мозга. Моделирование окклюзии-реперфузии сопровождалось развитием воспалительной реакции, о чем свидетельствовало повышение уровня цитокинов ФНО-1 α и NF-kB, однако Церебролизин существенно не влиял на уровень маркеров нейровоспаления. При этом препарат демонстрировал выраженное антиапоптотическое действие, подавляя активацию апоптоза по внутреннему пути, что проявлялось достоверным снижением уровня проапоптотического белка Вах. Наиболее значимые эффекты Церебролизина были связаны со стимуляцией нейропластичности. Моделирование ишемии сопровождалось повышением уровня нейротрофических факторов IGF1 и NGF. На этом фоне введение Церебролизина вызывало выраженное повышение уровня ключевого нейротрофического фактора BDNF на всех сроках наблюдения (через 4 ч на 77,1%, через 8 ч на 97,2%, через 24 ч на 99,1% по сравнению с контролем), а также дополнительно увеличивало содержание NGF к 24-му часу. Усиление нейрорегенеративных процессов подтверждалось значительным повышением уровня тубулина β 3 – маркера нейрогенеза – во все сроки эксперимента (на 41,5%, 45,0% и 55,4% через 4, 8 и 24 ч соответственно). Кроме того, Церебролизин модулировал адаптационный ответ на гипоксию, увеличивая длительность повышения уровня HIF-1 α и ускоряя нарастание ангиогенного фактора VEGF.

Выводы. Однократное введение Церебролизина в момент реперфузии оказывает выраженное нейропротективное действие и стимулирует эндогенные механизмы нейропластичности в ишемизированном головном мозге. Это проявляется в подавлении апоптоза, значительном увеличении уровня ключевых нейротрофических факторов (BDNF, NGF) и маркеров нейрорегенерации (тубулин β 3), а также в оптимизации гипоксического и ангиогенного ответа. Полученные данные обосновывают перспективность применения Церебролизина для стимуляции восстановительных процессов после ОНМК.

ОЦЕНКА СЛУХОВОГО ВЫЗВАННОГО ПОТЕНЦИАЛА P300 У ЛЮДЕЙ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА АРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА РФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

Кривоногова О.В., Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В.

*Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
им. акад. Н.П. Лавёрова Уральского отделения РАН, Архангельск, Россия*

Вопросы различия когнитивных функций в зависимости от пола остаются предметом исследований в нейрофизиологии, и имеют противоречивый характер. Ряд авторов указывают, что когнитивные функции между женщинами и мужчинами могут различаться и эти различия могли бы учитываться при исследовании и лечении многочисленных состояний, при которых нарушены когнитивные функции (Kheloui et al., 2023). Другие авторы считают, что большинство различий недостаточно для подтверждения полового диморфизма в функционировании мозга и когнитивных способностей (Jäncke, 2018). Для оценки когнитивных функций использовали метод вызванных потенциалов, связанных с событиями P300 (ВП P300). Основными компонентами ВП P300 являются N2 и P300. Латентное время (ЛВ) N2 и P300 связывают со скоростью опознания и дифференцировки

сигнала, сравнения его с образцом в памяти и принятия решения, скорости обработки информации. Амплитуда P300 отражает ресурсы внимания.

Цель – оценка когнитивных функций в зависимости от пола с использованием метода ВП P300. Обследованы женщины (n=75) и мужчины (n=25) 45-59 лет г.Архангельска с результатами по шкале MoCA 26 баллов и выше, не имеющие сердечно-сосудистых, неврологических, психических и эндокринных заболеваний. Изучаемые группы состояли из участников, ранее вошедших в случайную популяционную выборку исследования «Узнай своё сердце» (2015–2017 гг.). В 2024 г. *проведено поперечное исследование, одобренное этическим комитетом ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 4 от 10.02.2022 г.)*. ВП P300 записывали на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» («Нейрософт», Россия) в контексте стандартной парадигмы oddball. Обследуемый должен был реагировать на редкие звуковые тоны, нажимая кнопку, и игнорировать частые. Проводили анализ компонентов P300 в лобных, центральных, теменных и височных отделах головного мозга.

Анализ дисперсии (ANOVA) не выявил значимого взаимодействия между факторами «пол» и «локализация отведения» в ЛВ N2 ($F=1,03$, $df=9$, $p=0,405$) и в ЛВ P300 ($F=0,69$, $df=9$, $p=0,614$), а также в отношении амплитуды P300 ($F=1,29$, $df=9$, $p=0,274$).

Таким образом, между мужчинами и женщинами среднего возраста не обнаружены различия ЛВ N2 и P300 и амплитуды P300, что свидетельствует об отсутствии различий в ресурсах внимания, скорости идентификации стимула, принятия решения.

Исследование выполнено по программе ФНИР ФИЦКИА УрО РАН (№125022002730-2).

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА КАК ОСНОВА ВЫБОРА СТРАТЕГИИ КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПОДРОСТКОВ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Крикленко Е.А.¹, Шевалдова О.В.^{1,2}, Ковалева А.В.¹, Заварина А.Ю.²

¹ – *Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия*

² – *Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, Россия*

У подростков с врожденными пороками сердца (ВПС) нередко отмечаются когнитивные дефициты, влияющие на психомоторное развитие и социальную адаптацию. Показана связь между тяжестью порока и выраженностью нейрокогнитивных нарушений. В настоящее время в Российской Федерации реабилитация детей и подростков для большинства детей с ВПС в послеоперационном периоде проводится ежегодно и включает медикаментозную терапию, лечебную физкультуру, занятия на тренажерах, физиотерапию, работу с нейропсихологом. Однако у части подростков эффект от стандартных двухнедельных программ комплексной реабилитации оказывается минимальным или вовсе отсутствует.

Целью настоящего исследования было выявление физиологических механизмов, лежащих в основе устойчивости к комплексной реабилитации.

Процедура исследования соответствовала общим этическим требованиям, основанным на принципах Хельсинкской декларации, и была одобрена Этическим комитетом НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено у всех законных представителей, после подробного разъяснения экспериментального протокола, с разрешением на: (1) специализированную стационарную кардиореабилитацию, (2) участие в

исследовательских процедурах и (3) публикацию обезличенных результатов в научной литературе.

В исследование были включены 47 подростков с ВПС (коарктация аорты) в возрасте 12–18 лет, прошедшие двухнедельную комплексную программу кардиореабилитации в РЦ ФГБНУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева. Когнитивная продуктивность оценивалась до и после курса с помощью теста Шульте–Горбова на фоне непрерывного физиологического мониторинга (ЭКГ). На основе результатов когнитивного теста Шульте–Горбова до начала реабилитации проведен двухфакторный кластерный анализ, позволивший выделить две подгруппы: высокоэффективную ($n = 25$) и низкоэффективную ($n=22$).

Анализ динамики показателей ВРС продемонстрировал различия в характере вегетативного реагирования на когнитивную нагрузку: у подростков с низкой результативностью отмечалась запаздывающая активация регуляторных систем, изменения показателей ВРС возникали лишь при максимальной когнитивной нагрузке. В то же время представители высокоэффективной группы демонстрировали адаптивные сдвиги показателей ВРС уже на начальном – самом простом – этапе тестирования.

После завершения реабилитационного курса и повторного когнитивного тестирования 15 участников из группы с низкой исходной результативностью перешли в категорию высокоэффективных, продемонстрировав сходную динамику ВРС с изначально высокоэффективными подростками — в частности, достоверную модуляцию автономных показателей уже при первичной (самой простой) когнитивной нагрузке. У семи участников эффекта от вмешательства не наблюдалось.

Полученные данные позволяют предположить, что устойчивость к реабилитации может быть связана с вегетативной ригидностью и нарушенной способностью автономной нервной системы к быстрой адаптации к внутренним и внешним стрессорам за счет переключения между симпатическим и парасимпатическим тонусом. Это обстоятельство может служить основанием для разработки персонализированных стратегий нейрокогнитивной реабилитации данной категории пациентов.

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЦИТОФЛАВИНА В УСЛОВИЯХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА: ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VITRO* К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Лопатина Е.В.^{1,3}, Лопатин А.И.^{2,4}, Андреев В.В.⁴, Пасатецкая Н.А.^{1,4}

¹ – *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

² – *Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких
медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия*

³ – *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

⁴ – *Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия*

Недоношенные, и особенно глубоко недоношенные, дети отличаются выраженными физиологическими отклонениями, которые провоцируют формирование респираторного ацидоза с вторичным развитием тканевой гипоксии и метаболического ацидоза. Организм теряет возможность адекватно отвечать на послеродовую перестройку кровообращения, что провоцирует выраженное функциональное напряжение сердечно-сосудистой системы. Исключительно актуальным является физиологически обоснованное совершенствование методов и подходов к выхаживанию пациентов этой группы риска.

Экспериментальная часть работы выполнена на органотипической культуре ткани сердца куриных эмбрионов. Моделирование ацидоза проводили *in vitro*, применяли цитофлавин (0.2 мкл/мл), гидрокарбонат натрия, в части исследований блокатор Na^+/K^+ -

АТФазы оуабаин октагидрат (10^{-6} М). Количественный рост ткани оценивали морфометрически.

В исследование вошло 40 новорожденных детей первых двух дней жизни, которые поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных «Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий» № 1 Санкт-Петербург. Все дети получали лечение согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н), а также согласно клиническим рекомендациям министерства здравоохранения Российской Федерации по неонатологии. *Исследование одобрено Этическим комитетом ДГМКСЦВМТ решение - № 1/23.*

Экспериментально установлено, что цитофлавин (0,2 мкл/мл) устраняет кардиотоксический эффект ацидоза *in vitro*. В клинической части исследования доказано, что цитофлавин при коррекции ацидоза предотвращал развитие лактатацидоза в 75% случаев и обеспечивал более устойчивую нормализацию метаболических показателей по сравнению с гидрокарбонатом натрия. Проведенные нами исследования показали, что при коррекции метаболического ацидоза у новорожденных 1-2 суток жизни значимых различий между эффективностью длительного применения цитофлавина и раствора бикарбоната натрия нет. Возможно, механизм действия цитофлавина связан с активацией Na^+/K^+ -АТФазы. Цитофлавин частично нивелировал ингибирование роста ткани сердца, вызванное оуабаином при нормальном рН. Однако, в условиях ацидоза при одновременном ингибировании Na^+/K^+ -АТФазы оуабаином кардиопротекторный эффект цитофлавина отсутствовал (индекс площади ниже контрольного значения на $43.0 \pm 5.0\%$, что сопоставимо с действием одного оуабаина).

По-видимому, цитопротекторное действие цитофлавина реализуется при участии Na^+/K^+ -АТФазы. Однако, точные механизмы цитопротекторного действия препарата требуют дальнейшего изучения. Наличие у цитофлавина цитопротекторных свойств и отсутствие негативных побочных эффектов, развивающихся при длительной терапии раствором бикарбоната натрия, делает его использование более физиологически оправданным.

ПОСТКОЛИТНЫЕ И ПОСТСТРЕССОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВАХ НЕЙРОНОВ БАЗОЛАТЕРАЛЬНОЙ АМИГДАЛЫ, РЕАКТИВНЫХ К ВИСЦЕРАЛЬНОЙ БОЛИ

Любашина О.А.^{1,2}, Сиваченко И.Б.¹

¹ – *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

² – *Институт фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

Хорошо известно, что миндалевидный комплекс мозга или амигдала получает сенсорную, в том числе болевую, информацию от органов желудочно-кишечного тракта и участвует в формировании эмоционально-аффективных реакций на висцеральную боль. Установлено, что как поствоспалительные, так и постстрессорные хронические абдоминальные болевые синдромы сопровождаются изменениями в функциональной активности этой структуры. Однако последствия таких изменений для нейрональных механизмов контроля амигдалой висцеральной болевой чувствительности и их возможная специфика в поствоспалительный и постстрессорный периоды остаются неясными, что сдерживает разработку эффективных методов купирования таких болевых синдромов в клинике.

Целью проведенного исследования являлось сравнительное изучение изменений в функциональных свойствах реагирующих на абдоминальную боль нейронов базолатеральной амигдалы (БЛА), которые возникают после перенесенного кишечного воспаления (колита) или стресса.

Эксперименты выполнены с соблюдением основных биоэтических правил на трех группах самцов крыс Вистар: 1) контрольных, 2) перенесших TNBS-индуцированный колит и 3) подвергнутых длительному эмоционально-болевого стрессу по схеме К. Гехта. Во всех группах у бодрствующих животных оценивали кишечную болевую чувствительность с помощью электромиографической регистрации висцеромоторной реакции на болевое колоректальное растяжение (КРР), а у анестезированных крыс (800 мг/кг уретана и 60 мг/кг альфа-хлоралозы, в/бр) – посредством микроэлектродной регистрации изучали фоновую импульсную активность нейронов БЛА, их реакции на КРР и изменения в последних после электростимуляции инфраламбической коры.

При поведенческом тестировании крысы постколитной и постстрессорной групп демонстрировали признаки кишечной гипералгезии, которая была более выражена у животных, перенесших стресс. Усиление кишечной болевой чувствительности после колита было ассоциировано со снижением, а кишечная гипералгезия после стресса – с повышением частоты фоновой импульсации нейронов БЛА. При этом в обоих случаях усиливалась реактивность нейронов амигдалы, отвечающих на КРР повышением или снижением частоты разрядов, к стимулирующему действию ИЛК. В постколитный период усиленной кортикальной стимуляции были подвержены тормозящиеся при КРР нейроны БЛА, тогда как в постстрессорный период – как тормозящиеся, так и возбуждающиеся ноцицептивные клетки.

Выявленные в амигдале нейрональные перестройки могут определять различные уровни тревожности и боли, характерные для состояний поствоспалительной и постстрессорной кишечных гипералгезий, и являться терапевтическими мишенями при таргетном лечении таких состояний в клинике.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ АВТОМАТИЗАЦИИ МОТОРНЫХ ДЕЙСТВИЙ

Маслюков А.П., Умрюхин А.Е.

*Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, Россия*

Введение. Мышечное движение интегрируется в психическую деятельность, обеспечивая достижение целей в поведенческих актах, а повторяющиеся действия со временем автоматизируются, перераспределяя исполнительный контроль и опираясь на мотивационное возбуждение. Актуальность исследования определяется необходимостью изучения ЭЭГ-коррелятов инициации движений в зависимости от степени автоматизации, где компоненты Р300 и потенциал готовности (ПГ) выступают маркерами когнитивной переработки и моторного планирования соответственно. Автоматизация связана с перестройкой корковых и подкорковых механизмов, что делает данную тему значимой для понимания нейрофизиологии моторного поведения.

Цель. Исследование направлено на выявление корковых и периферических механизмов мышечного движения в целенаправленных программах действий.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 40 здоровых добровольцев (20 мужчин, 20 женщин, возраст 22–35 лет, средний возраст $28,4 \pm 3,1$ года), которым

предлагалось выполнить 100 нажатий с арифметической нагрузкой и без нее, с одновременной регистрацией ЭЭГ и ЭМГ (мышцы запястья). Анализ включал измерения амплитуд Р300, позднего ПГ и времени прироста ЭМГ, разделенных на 7 групп нажатий, с последующей статистической обработкой методом ANOVA с поправкой Бонферрони при уровне значимости $p < 0,05$. Работа проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией и протоколом, одобренным локальным этическим комитетом.

Результаты. При автоматизации моторных действий наблюдалось снижение амплитуд Р300 и ПГ, а также сокращение времени между нажатиями с $3,11 \pm 0,31$ с до $2,33 \pm 0,26$ с ($p < 0,05$) и времени прироста ЭМГ с $0,20 \pm 0,013$ с до $0,155 \pm 0,018$ с ($p < 0,05$). При добавлении когнитивной нагрузки амплитуда Р300 увеличивалась с $4,8 \pm 0,2$ мкВ до $7,2 \pm 0,3$ мкВ ($p < 0,05$), тогда как корреляционный анализ выявил положительную связь между Р300 и ПГ ($r = 0,49$, $p < 0,05$), указывающую на их сопряженное поведение.

Обсуждение. Снижение амплитуд Р300 и ПГ отражает переход к автоматизации, где инициация движений опирается на мотивационное возбуждение, сопровождающееся ускорением ЭМГ-ответа за счет оптимизации нейромышечной координации. Мотивационное возбуждение усиливает активацию подкорковых структур, таких как базальные ганглии, которые берут на себя координацию повторяющихся действий, высвобождая корковые ресурсы для более сложных задач. Положительная корреляция ($r = 0,49$) свидетельствует о перераспределении ресурсов и интеграции когнитивных и моторных процессов в единую функциональную систему, что подтверждается концепцией функциональных систем Александрова и Максимовой о перестройке нейронных ансамблей.

Заключение. Автоматизация движений сопровождается ускорением ЭМГ-ответа, снижением амплитуд Р300 и ПГ, что указывает на перестройку периферических и корковых механизмов под влиянием мотивационного возбуждения. Одновременная регистрация ЭЭГ и ЭМГ позволяет проследить траекторию формирования моторного навыка, внося вклад в понимание нейрофизиологии моторного обучения и открывая перспективы для дальнейших исследований в области нейропластичности.

ГИПОТАЛАМУС КАК РЕГУЛЯТОР СТАРЕНИЯ

Маслюков П.М.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Процесс старения в гипоталамусе связан с глубокой перестройкой внутриклеточных сигнальных путей, кальциевой сигнализации и собственной возбудимости нейронов [1]. Возрастные колебания уровня гормонов, таких как гормон роста, IGF1 и половые стероиды, нарушают работу ключевых внутриклеточных каскадов, в частности пути PI3K/AKT/mTOR, что опосредованно влияет на синаптическую передачу через механизмы транспорта и вставки рецепторов в мембрану, кинетику ионных каналов и рециклинг белков [2].

Хотя в целом для старения мозга характерно ослабление глутаматергической передачи, в ядрах гипоталамуса наблюдается сложная мозаика из участков гипо- и гиперактивности. С возрастом возбуждающая глутаматергическая передача усиливается в супрахиазматическом (СХЯ) и паравентрикулярном ядрах, но снижается в преоптической области. В то же время ГАМК-ергическое торможение усиливается в преоптической области и ослабевает в СХЯ. В туберальной области, охватывающей аркуатное, дорсомедиальное и вентромедиальное ядра, у старых животных одновременно активируются как возбуждающие, так и тормозные пути. Усиление глутаматергической передачи в СХЯ может быть компенсаторным механизмом в ответ на потерю нейронов [3].

В целом для стареющего гипоталамуса более типично снижение частоты возбуждения нейронов, обусловленное как изменениями свойств их мембран, так и сдвигом баланса

возбуждающих и тормозных входов. Центральные циркадные часы в СХЯ с возрастом генерируют ослабленный электрический ритм, что указывает на снижение силы их синхронизирующего сигнала для других областей мозга и периферических органов.

Важную роль в этих изменениях играет ремоделирование взаимодействий между нейронами и глиальными клетками, которое сопровождается прогрессирующей функциональной деградацией. Например, в срединном возвышении изменение структурной пластичности глии участвует в подавлении высвобождения нейрогормонов, в том числе гонадолиберина. Молекулярной основой старения гипоталамуса часто служит умеренная, но хроническая активация провоспалительного сигнального пути NF- κ B. Реактивные астроциты в состоянии нейровоспаления повышают выработку цитокинов, снижают синтез факторов роста и теряют способность поглощать синаптическую ГАМК, что ведет к её накоплению во внеклеточном пространстве и нарушает баланс возбуждения и торможения.

Таким образом, хотя современные исследования значительно углубили понимание организации гипоталамических сетей, механизмы их старения остаются во многом нераскрытыми. Их прояснение потребует применения передовых методов нейрофизиологии, молекулярной биологии и генетики.

Список литературы:

1. Masliukov P.M., Nozdrachev, A.D. Hypothalamic Regulatory Mechanisms of Aging // J. Evol. Biochem. Phys. 2021. V. 57. P. 473–491.
2. Masliukov P.M. Changes of Signaling Pathways in Hypothalamic Neurons with Aging // Curr. Issues Mol. Biol. 2023. V. 45. P. 8289–8308.
3. Masliukov P.M. Functional properties of aged hypothalamic cells. Vitam. Horm. 2024.

ИЗМЕНЕНИЕ СПАЙКОВОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ВЕНТРОМЕДИАЛЬНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА EX VIVO ПРИ СТАРЕНИИ

Моисеев К.Ю., Панкрашева Л.Г., Березников Р.В.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

В совокупности ядра гипоталамуса являются важным интегративным центром вегетативной и эндокринной регуляции и отвечают за рост, пищевое поведение, репродуктивную функцию и метаболизм. Наряду с другими подходами, в геронтологии рассматривается так называемая элевационная теория старения и развития возрастной патологии у высших организмов, которая объясняет эти процессы возрастным повышением порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам. При этом важная роль отводится вентромедиальному ядру (ВМЯ) гипоталамуса.

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

раза и при этом возрастал процент нейронов, характеризующихся длинным хвостом на интервальной гистограмме. Средние значения коэффициента вариации, перекоса и эксцесса были достоверно выше у старых крыс по сравнению с молодыми животными, что позволяет предположить появление скрытых паттернов более высокого порядка в разрядах нейронов старых крыс.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 25-25-00302.

ОЦЕНКА ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У МЫШЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ В ТЕСТЕ ОТКРЫТОЕ ПОЛЕ

Муллагаева А.И., Хасанова Я.А.

Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Гипергомоцистеинемия (ГГц) – состояние, характеризующееся повышенным уровнем гомоцистеина в крови, которое ассоциировано с неврологическими и психическими нарушениями, однако её воздействие на ранние этапы развития нервной системы и формирование тревожно-фобических расстройств до сих пор изучено недостаточно.

Целью работы стало исследование влияния ГГц на поведенческие реакции и уровень тревожности у мышей в неонатальный период развития.

Моделирование ГГц проводилось на здоровых половозрелых самках белых мышей. 14 дней до подсадки самцов, в течение беременности и 14 дней после рождения потомства самки получали корм с повышенным содержанием метионина (7 мг/кг корма). Эксперименты проводились на потомстве ($n=13$), получавшем стандартный корм для лабораторных животных. Результаты сравнивались с данными мышей контрольной группы ($n=15$). *Исследование проводили на беспородных белых мышах в возрасте 30–40 дней в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных и одобрено Локальным этическим комитетом КФУ (№33 от 25.11.21).* Для определения уровня гомоцистеина в плазме крови использовался спектрофотометрический метод. Тревожность, двигательная и исследовательская активность анализировались при помощи теста «Открытое поле».

Уровень гомоцистеина в плазме у контрольных мышей составил 5.38 ± 0.55 мкмоль/л, у самок потребляющих метиониновый корм – 14.93 ± 1.73 мкмоль/л. У мышей экспериментальной группы с пренатальной ГГц уровень гомоцистеина в крови составил 14.14 ± 2.76 мкмоль/л, однако у 44 % животных экспериментальной группы уровень Гц в плазме был в пределах нормы.

По результатам теста «Открытое поле» животные экспериментальной группы показали более высокие результаты общей горизонтальной двигательной активности (173.46 ± 12.57 кв.) по сравнению с контрольной группой (156.53 ± 16.17 кв.). Количество центральных квадратов открытого поля, пересеченных мышами экспериментальной группы (2.23 ± 0.72 кв.), не отличалось от контроля (1.33 ± 0.21 кв.).

Индекс тревожности, рассчитанный по двигательной активности, у животных экспериментальной группы составил 28.29 ± 3.32 %, что выше контрольных значений (20.04 ± 2.72 %). Время выхода из центра открытого поля составило 0.61 ± 0.47 секунд у экспериментальной группы, что меньше значений контрольной группы (4.41 ± 1.59 с). Вегетативные показатели тревожности: количество актов дефекации у мышей экспериментальной группы (0.69 ± 0.31 актов) не различалось с данными, полученными у контроля (2.41 ± 0.56 актов), так же как количество актов груминга – 0.77 ± 0.19 и 1 ± 0.24 акта соответственно.

Вертикальная двигательная активность мышей экспериментальной группы составила 16.84 ± 4.26 стоек, что достоверно и значительно превышает данные, полученные у

контрольной группы – 1.46 ± 0.63 стоек. Количество норок, исследованных экспериментальной и контрольной группами, не различалось и составило 5.31 ± 1.14 и 6.79 ± 0.92 соответственно.

Таким образом, мыши с пренатальной ГГц проявляли незначительное увеличение тревожности, исследовательская активность не отличалась от контроля, в отличие от полученных ранее результатов исследований на крысах, что требует дальнейшего изучения и обсуждения.

СПЕЦИФИКА РЕГУЛЯЦИИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТРУДОВОЙ НАГРУЗКИ

Наговицына Е.А., Васильева Н.Н.

Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Россия

Испытывающий на себе комплекс производственных, психологических и социальных стрессогенных влияний, организм трудящегося человека с ОВЗ необходимо рассматривать как динамическую систему, которая непрерывно приспосабливается к факторам среды путем регулирования совокупности и функций элементов этой системы, а также уровня их взаимодействия. Знание особенностей механизмов регуляции висцеральных функций работающего инвалида – важный аспект обеспечения равных возможностей данной категории граждан на труд.

Цель. Выявить специфику регуляции висцеральных функций при действии трудовой нагрузки у лиц с ограниченными возможностями здоровья.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие люди с ОВЗ трудоспособного возраста (18-60 лет), имеющие трудовую мотивацию, выраженную путем обращения в центр занятости населения, всего 130 человек. Группа исследования проходила трудовую практику в специально созданных центрах трудовой реабилитации и абилитации (ЦТРА). Благодаря специализированному рабочему месту инвалида (Патент № 209608) трудовую практику смогли пройти люди с различными инвалидизирующими патологиями, группами и категориями инвалидности.

Для проведения настоящего исследования использовались современные методы исследования, объединенные в два блока. Блок оценки состояния регуляторных механизмов висцеральных функций включал определение показателей ВСР (НейроСофт, Россия, г. Иваново). В статистическом блоке проводилось определение распределения значений выборки, сравнение независимых и зависимых выборок до воздействия трудовой нагрузки и после, проведение ROC-анализа. (StatTech v. 2.6.4, Статтех, Россия).

Результаты. У людей с ОВЗ в зависимости от группы инвалидности первым этапом было доказано отсутствие различий в состоянии вегетативного статуса до начала трудовой практики. Далее была выявлена статистически значимая динамика показателя LF\HF в сторону увеличения ($p=0,014$), HF% в сторону уменьшения ($p=0,049$), а значит снижение тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС) у представителей третьей группы инвалидности. Оценка спектральных показателей ВСР позволила выявить статистически значимое увеличение показателя LF/HF ($p=0,004$) и уменьшение HF% ($p=0,038$), как реакция на трудовую нагрузку у инвалидов по общему заболеванию. У мужчин-инвалидов также выявлено преобладание симпатического звена регуляции и включение надсегментарного уровня в процесс регуляции (увеличение VLF% ($p=0,033$)). У людей с ОВЗ возрастной группы 30-39 лет и 40-50 лет значение HF% достоверно уменьшилось к концу трудовой практики ($p=0,023$, $p=0,001$, соответственно). Достоверное увеличение показателя SI ($p = 0,008$) у инвалидов с поражением опорно-двигательного аппарата,

снижение показателя HF% ($p = 0,023$) у людей с изменениями сердечно-сосудистой системы и увеличение VLF% ($p=0,018$) у инвалидов психоневрологической сферы, выявило особенности регуляции висцеральных функций организма в зависимости от инвалидизирующего заболевания. ROC-анализ напряжения механизмов регуляции работающего инвалида в зависимости от возраста, выявил критическое значение равное 40 годам.

Выводы:

1. Процесс трудовой деятельности оказывает благоприятное воздействие на адаптационный потенциал и восстановление вегетативного баланса человека с ОВЗ;
2. Механизмы регуляции физиологических функций организма по данным анализа ВСР у данного контингента имеют специфику, которая определяется комплексом общефизиологических (пол, возраст) и специфических факторов (инвалидизирующее заболевание, группа и категория инвалидности).

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ TRPC3 И TRPC6 КАНАЛОВ В СЕРДЦЕ, СОСУДАХ, ПОЧКАХ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ ЖИВОТНЫХ В МОДЕЛЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Нигматуллина Р.Р., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Слестникова Е.С., Мельникова Ю.С., Салахова К.Р., Билалова Д.Ф., Сахипгараева И.Р., Абзалетдинова Г.Ф., Хабибуллина Д.Р.

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Транзиторные каналы рецепторного потенциала (TRPC) представляют собой проницаемые для кальция неселективные катионные каналы, участвующие в различных клеточных функциях. Подсемейство TRPC (классические каналы) состоит из семи белков (TRPC1–TRPC7). Депоуправляемые Ca-каналы (store-operated Ca^{2+} channels), или SOC-каналы, или Ca^{2+} releaseactivated Ca^{2+} channels (CRAC-каналы), или Ca-каналы, активируемые белком STIM, в том числе семейство ORAI-каналов и подсемейство TRPC-каналов, постоянно пополняют запасы ионов Ca^{2+} и Na^{+} в саркоплазматическом ретикулуме (СР) / эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). TRPC-рецепторы представляют собой важный класс ионных каналов, играющих центральную роль в регуляции клеточных сигналов, обмена ионов и поддержании внутриклеточного кальциевого гомеостаза.

Актуальность исследования этих рецепторов возрастает с учетом их участия в патогенезе множества заболеваний, включая расстройства нервной, сосудистой и иммунной систем.

Понимание функций TRPC-каналов позволит разработать новые терапевтические стратегии, ориентированные на восстановление нормальной функции клеток.

Так, комбинированные терапевтические подходы, такие как фармакотерапия, клеточная терапия и механическая стимуляция, могут значительно улучшить результаты лечения заболеваний, связанных с нарушениями функции TRPC-рецепторов.

Изучение TRPC-рецепторов открывает новые горизонты в терапии различных заболеваний и предоставляет ценные знания, которые могут быть использованы для улучшения диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Это подчеркивает важность продолжения исследований в этой области для выявления новых терапевтических стратегий и улучшения качества жизни пациентов.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 23-15-00417.

ВЛИЯНИЕ СЛАБЫХ ПЕРЕМЕННЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ: МОДЕЛИ НА ДРОЗОФИЛЕ

Никитина Е.А.^{1,2}, Медведева А.В.¹, Токмачева Е.В.¹, Щеголев Б.Ф.¹, Савватеева-Попова Е.В.¹

¹ – Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

² – Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

Постоянно усложняющаяся техногенная обстановка, связанная с внедрением новых технических электрических коммуникаций и электронных устройств с необходимостью ставит вопросы о влиянии различных, в том числе переменных, магнитных полей (МП), которые сопровождают работу этих устройств, на различные функции организма и, в особенности, на когнитивные функции. Наиболее чувствительными к внешним МП на клеточном уровне являются нейроны, вследствие особенностей их пространственной организации и возможности передавать электрические заряды как электрические сигналы по нервной системе в качестве сигналов управления. Интерес к слабым МП связан еще и с тем, что в отличие от сильных полей они не нарушают нормальную работу биологических систем, а наоборот могут оказывать терапевтическое влияние. Приемником переменного МП у плодовой мухи является криптохром (CRY), фотосенсорный белок, расположенный в зрительных нейронах. С привлечением моделей на *Drosophila melanogaster* с разным содержанием криптохрома в тесте условно-рефлекторного подавления ухаживания изучены пути и механизмы воздействия слабых переменных МП на память и когнитивные функции.

Для исследования воздействия слабого переменного МП на дрозифилу была сконструирована лабораторная установка, позволяющая в режиме реального времени производить регулировку параметров поля и удобный доступ для контроля и наблюдения за поведением мух. Установка включала генератор сигналов DDS SIGNAL GENERATOR/COUNTER (Китай), усилитель сигналов (ТРА3116 D2) и индуктор (катушку) для формирования переменного МП. Величина индукции формируемого магнитного поля не превышала 300 мкТл. Для формирования среднесрочной памяти в слабом переменном МП самцов в стаканчике с оплодотворенной самкой помещали в катушку – индуктор формирования МП с заданными параметрами на 30 мин (тренировка). Обучение тестировали сразу после тренировки, среднесрочную память – через 3 часа после тренировки. В связи с поставленной задачей выявления роли CRY в формировании памяти в условиях слабого переменного МП, процедуру формирования памяти производили в двух экспериментальных условиях: 1) на свету - мух содержали при обычном световом режиме 12 ч свет : 12 ч темнота; 2) в темноте - за сутки до опыта мух помещали в темную камеру и тренировку в катушке-индукторе также производили в темноте.

В результате исследования обнаружен стойкий повторяющийся эффект изменения поведения дрозифилы. Показано, что на свету слабое переменное МП стимулирует формирование среднесрочной памяти у мутанта по гену *CG1848* для LIM-киназы 1 *agn^{ts3}*, для которого характерно нарушение процессов обучения и формирования памятного следа как в нормальных условиях, так и при воздействии слабого переменного МП в темноте. Изменение функционирования генов суточных ритмов, а также каскада ремоделирования актина характерно для большинства нейрологических заболеваний, что позволяет использовать *agn^{ts3}* в качестве модели для разработки способов неинвазивной терапии нейропатологий с использованием МП и света как основных факторов влияния на функционирование CRY.

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№1021062411629-7-3.1.4).

ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ВИБРОТАКТИЛЬНОЙ ДЕПРИВАЦИИ В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА СПОНТАННОГО ПОВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НАТУРАЛИСТИЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ

Одринская М.С., Мидзяновская И.С., Манолова А.О., Раевский В.В., Гуляева Н.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Общепринятые экспериментальные методики в нейрофизиологии развития имеют ряд методологических ограничений, связанных со стрессом животных во время прохождения тестов. Стресс может влиять на развитие животных и искажать формирование видоспецифического поведения. В связи с этим возникает необходимость новых экспериментальных подходов, позволяющих наблюдать развитие животных в максимально натуралистичных условиях.

Целью данной работы является разработка метода оценки сенсомоторного развития детенышей лабораторных грызунов с индуцированной тактильной депривацией в условиях натуралистичного содержания.

Исследование было проведено на крысах Wistar. Животные с рождения содержались в условиях приближенных к естественным. Установка состояла из двух камер – темной и светлой, имеющих одинаковый размер (65*40*40 см) и соединенных туннелем (19*10*10 см). В светлой камере был стандартный цикл освещения, были расположены поилки и кормушки. Темный отсек освещался только красным светом невидимого для крыс диапазона (605-656 нм) и служил имитацией места для гнезда. Оба отсека содержали гнездовой материал. Среда обеих камер была обогащена приподнятыми платформами (6*6*6,5 см), отставленными друг от друга на разные расстояния от 1 до 6 см. Спонтанное передвижение крысят по приподнятым платформам рассматривалось как выполнение теста «Пересечение щели», по которому оценивали зависимость от вибрисс оценку расстояния. На протяжении всего эксперимента проводилась видеосъемка. Сенсорная депривация была сформирована путем однократной вибриссэктомии на 9 постнатальный день (ПД). В эксперименте участвовало три группы крысят: вибриссэктомированные (VE), ложновибриссэктомированные (Sham) и интактные (Int). По видеозаписям активности крысят в темном отсеке оценивали эффективность спонтанного пересечения щелей между приподнятыми платформами на 17-18 ПД, с индивидуальной стандартизацией общего числа пересечений по сумме пересечений щелей в 1 и 2 см. Для изучения отдаленных последствий вибриссэктомии были проведены тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» после 30 ПД. Для анализа зависящей от вибротактильных стимулов ориентации был проведен тест «Приподнятый крестообразный лабиринт» при красном освещении, не позволяющем крысам использовать зрение. Статистическую обработку проводили с использованием дисперсионного анализа.

Было выявлено, что доля успешных пересечений щелей в 5 и 6 см у животных из группы VE значительно меньше, чем у крысят контрольных групп. На 30 ПД не было выявлено межгрупповых различий в поведении (локомоторная активность, исследовательская активность, тревожность) в тестах на свету («открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт»). Однако в темновом варианте теста «приподнятый крестообразный лабиринт» у животных группы VE было выявлено сохранение сенсомоторного дефицита.

Таким образом, тактильная депривация во время второй постнатальной недели сопровождается последствиями, выявляемыми через 3 недели после воздействия. Предложенный экспериментальный подход, основанный на оценке соматосенсорного дефицита по спонтанному поведению в натуралистичной обстановке, обладает важными преимуществами перед стандартными тестами, при которых неизбежно стрессирование животных, влияющее на развитие и мешающее выявлению специфики эффекта исследуемого

воздействия. Полученные результаты подчеркивают необходимость разработки видоспецифичных тестов, учитывающих экологические особенности вида.

РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 В ЭФФЕКТАХ СТРЕССА РОДИТЕЛЕЙ НА ПАМЯТЬ ПОТОМКОВ

Ордян Н.Э.

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

Повышенная стрессогенность, довлеющая на людей в современном мире, ставит необходимость изучения последствий воздействия стрессовых факторов на родителей в отношении различных функций их потомков, в том числе, функционирования ЦНС. Не только материнский стресс во время беременности, но и отцовский стресс в период сперматогенеза может оказывать существенное негативное влияние на развитие головного мозга потомков и, в частности, нарушать способность к обучению и память. Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2) привлекает внимание исследователей в связи с тем, что данный ростовой фактор в головном мозге выступает в качестве нейропротектора, регулирует процессы, связанные с обучением и памятью. Механизмы, участвующие в регуляции экспрессии ИФР2 в головном мозге, до сих пор остаются неизвестны.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния материнского или отцовского стресса на память и экспрессию гена ИФР2 (*Igf2*) и гена его рецептора второго типа (*Igf2r2*) в мозге потомков обоего пола, а также в выявлении возможных механизмов, приводящих к изменению экспрессии *Igf2* в структурах головного мозга. Работа выполнена на самцах и самках крыс Wistar. Материнский стресс у крыс моделировали часовой иммобилизацией беременных самок в 15-19 день гестации. Самцов-отцов стрессировали с использованием парадигмы «стресс-рестресс». Память изучали в тесте реакция пассивного избегания (РПИ), экспрессию *Igf2* и *Igf2r2* в гиппокампе и неокортексе методом ПЦР в режиме реального времени. Уровень половых гормонов в крови определяли методом ИФА. *Все процедуры, проведенные с животными, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по гуманному обращению с животными Института физиологии им. И. П. Павлова РАН.*

Проведенные исследования показали, что самцы, рожденные от стрессированных матерей (пренатально стрессированные (ПС) самцы), демонстрируют улучшение процессов памяти в тесте РПИ. Их потомки самцы, но не самки, также характеризовались лучшей памятью по сравнению с потомками интактных крыс. Выявленное улучшение памяти ПС самцов и их потомков сопровождалось увеличением уровня тестостерона в крови и повышенной экспрессией только *Igf2* в гиппокампе и неокортексе. При этом у самок показатели экспрессии *Igf2* и *Igf2r2* были существенно выше, чем у самцов. Если ПС самцов дополнительно стрессировать в период сперматогенеза, и далее спарить с интактными самками, то у их потомков обоего пола наблюдается ухудшение памяти, снижение уровня половых гормонов в крови и снижение экспрессии *Igf2* в исследованных структурах мозга.

Полученные результаты позволили предположить, что изменение экспрессии *Igf2* в головном мозге может быть связано с различным уровнем половых гормонов в крови крыс (эстрадиола у самок и тестостерона у самцов). Для проверки данного предположения была изучена экспрессия *Igf2* в головном мозге самок крыс в отдельные стадии эстрального цикла (проэструс, эструс и диэструс), различающиеся уровнем эстрадиола в крови. Показано, что в стадии проэструс/эструс, для которых характерно повышенное содержание эстрадиола в крови, экспрессия *Igf2* также повышена по сравнению со стадией диэструс. Корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции выявил положительную

корреляцию ($r = 0.85$) между уровнем эстрадиола в крови и показателем экспрессии *Igf2* в мозге самок крыс. Положительная корреляция ($r = 0.7$) между уровнем тестостерона в крови и экспрессией *Igf2* в мозге обнаружена и у самцов.

Сделано заключение, что материнский или отцовский стресс дифференциально влияют на экспрессию *Igf2* в мозге потомков в зависимости от пола потомков. Одним из механизмов повышения/снижения экспрессии в мозге *Igf2* может выступать изменение уровня половых гормонов в крови потомков.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА У КРЫС

Пак О.С., Винникова В.Д., Клименко А.В., Перцов С.С.

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) рассматривают как одну из наиболее частых причин хронической боли в лицевой области. Указанный патологический процесс не ограничивается локальным поражением сустава: он проявляется на уровне целого организма с вовлечением поведенческого, гормонального, метаболического и иммунного компонентов, входящих в функциональную систему (ФУС) сохранения целостности тканей и обеспечения аэробных процессов.

Целью работы явилось изучение системных механизмов изменения болевой чувствительности при остеоартрите височно-нижнечелюстного сустава у самок крыс разной длительности.

Исследование выполнено на 48 самках крыс Wistar (масса тела $253,0 \pm 15,0$ г), одобрено комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (№3 от 21.02.2024). Сформированы следующие экспериментальные группы: пассивный контроль; активный контроль (инъекция 0,04 мл физиологического раствора в ВНЧС); животные с остеоартритом ВНЧС, вызванным внутрисуставной инъекцией монойодацетата натрия (МИА) в дозе 16 мг/кг. В фазу диэструса эстрального цикла осуществляли регистрацию следующих физиологических показателей: массы тела, количества потребляемого корма и воды, порога болевой реакции (метод «tail-flick»). Поведение животных оценивали в открытом поле и приподнятом крестообразном лабиринте. Физиологические параметры регистрировали в исходном состоянии и по окончании наблюдений (14-е и 28-е сутки). Концентрации эстрадиола и тестостерона в плазме крови определяли методом твердофазного ИФА при выведении крыс из эксперимента.

Установлено, что крысы, получившие инъекцию МИА в ВНЧС, характеризуются стойким снижением порога ноцицептивной чувствительности на разных сроках формирования остеоартрита. К 14-м и 28-м суткам исследования масса тела прогрессивно увеличивалась у особей контрольных групп, но снижалась у животных с остеоартритом. Выявленные особенности динамики массы тела обусловлены изменением пищевого поведения крыс, получивших внутрисуставную инъекцию МИА: снижением количества потребляемого корма и жидкости как в относительно ранние, так и в поздние сроки формирования остеоартрита. По сравнению с исходным состоянием в динамике наблюдений для указанных животных было характерно угнетение двигательной (14-е сутки) и исследовательской активности (28-е сутки). Особи, получившие инъекцию МИА, характеризовались более высоким уровнем тревожности, чем контрольные животные как в ранний, так и в поздний период исследований.

При анализе некоторых показателей стероидного профиля обнаружено, что на 28-е сутки после инъекции МИА концентрация тестостерона в плазме периферической крови крыс была меньше, чем у животных, получивших инъекцию физиологического раствора. На 14-е и 28-е сутки наблюдений содержание эстрадиола в крови крыс с остеоартритом было выше, чем у контрольных особей. Выявлено, что крысы с экспериментальным болевым синдромом характеризуются уменьшением числа и изменением характера корреляционных связей по сравнению с контрольными животными как на 14-е, так и на 28-е сутки.

Таким образом, экспериментальный остеоартрит ВНЧС у самок крыс сопровождается перестройкой как внешнего, так и внутреннего звена саморегуляции физиологических функций. Обнаруженные особенности заключаются в изменении поведенческого, метаболического и гуморального компонентов ФУС поддержания целостности тканей и обеспечения аэробных процессов.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК let-7 В ДОРСОМЕДИАЛЬНОМ И ВЕНТРОМЕДИАЛЬНОМ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС

Панкрасьева Л.Г.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Старение организма сопровождается сложными изменениями в регуляции метаболизма, при этом ключевую роль играют структуры гипоталамуса, в частности туберальные ядра. Современные исследования уделяют большое внимание эпигенетическим механизмам старения, среди которых важное место занимают микроРНК. Однако роль микроРНК в возрастных изменениях функциональной активности нейронов гипоталамуса изучена недостаточно.

Цель работы — исследовать возрастные изменения уровня экспрессии микроРНК let-7 в дорсомедиальном (ДМЯ) и вентромедиальном (ВМЯ) ядрах гипоталамуса и оценить их влияние на нейрональную активность.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на двух возрастных группах самцов крыс линии Wistar: молодые (2 месяца) и старые (24 месяца). Для оценки экспрессии let-7 применялись современные молекулярно-биологические методы — флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) и количественная обратная транскрипция с ПЦР (ОТ-ПЦР). Нейрональная активность регистрировалась с помощью электрофизиологических методик.

Результаты. Было обнаружено значительное снижение экспрессии let-7 в ДМЯ у старых крыс по сравнению с молодыми (в 5 раз, $p < 0.05$). В ВМЯ статистически значимых изменений уровня let-7 не выявлено. Модуляция активности let-7 не приводила к заметным изменениям в импульсной активности нейронов.

Заключение. Результаты указывают на возраст-зависимое уменьшение экспрессии микроРНК let-7 в ДМЯ, что может играть важную роль в нейроэндокринной регуляции процессов старения. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать разработке новых стратегий коррекции возрастных метаболических нарушений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Ярославской области в рамках научного проекта N27НП/2024.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО НЕПРЕДСКАЗУЕМОГО МЯГКОГО СТРЕССА РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛПС

Паротькин Д.О., Абрамова А.Ю.

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

В изучении иммунозависимых механизмов регуляции стрессорных реакций особое место занимают медиаторы межклеточных взаимодействий – цитокины. Известно, что изменения цитокинового профиля во многом зависят не только от вида, но и от продолжительности влияния стрессоров.

Целью исследования явилось изучение изменений уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α в сыворотке крови крыс после хронического непредсказуемого мягкого стресса (ХНМС) разной длительности в условиях предварительного антигенного воздействия (внутрибрюшинная инъекция липополисахарида – ЛПС). Работа выполнена в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (протокол №2 от 13.02.2024). Опыты проведены на 90 крысах-самцах Wistar. Крысы были разделены на 9 групп по 10 особей в каждой в соответствии с условиями эксперимента: интактные (контроль), ХНМС + физиологический раствор (ФР) и ХНМС + ЛПС с длительностью воздействия стрессогенных факторов 1, 2, 3 и 4 недели. В качестве стрессорного воздействия использовалась модель ХНМС с модификациями. Уровни цитокинов в периферической крови измеряли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Статистическую обработку данных проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Установлено, что через 1 неделю моделирования ХНМС с введением ЛПС отмечается повышение уровней ИЛ-4, ИЛ-10 и ФНО- α ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой. После 2 недель ХНМС концентрация ИЛ-10 увеличивалась у крыс, получавших ФР ($p<0,01$), тогда как введение ЛПС не вызывало изменений цитокинового профиля. Через 3 недели ХНМС уровень ФНО- α возрастал у животных с введением ФР ($p<0,05$), а у крыс, получавших ЛПС, отмечалось повышение ФНО- α и снижение ИЛ-10 ($p<0,05$). После 4 недель ХНМС предварительное введение ЛПС сопровождалось снижением ИЛ-10 ($p<0,03$), при этом уровни ИЛ-4 и ФНО- α не изменялись.

Таким образом, предварительное введение ЛПС вызывает усиление иммунного ответа на ранних этапах моделирования ХНМС, тогда как в более поздние сроки наблюдается снижение продукции противовоспалительных цитокинов. Результаты отражают динамическое взаимодействие про- и противовоспалительных механизмов иммунного ответа в условиях ХНМС и предварительной антигенной стимуляции.

БОЛЬ ПОСЛЕ СТРЕССА: ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Перцов С.С.

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий, Москва, Россия

Болевые синдромы, особенно невыясненной этиологии, часто являются следствием действия на человека стрессовых факторов. Одним из подходов к изучению патофизиологии боли является выяснение участия иммунной системы в механизмах ноцицепции. Изменения

иммунного статуса, влияющие на формирование болевых реакций, могут быть обусловлены различного рода дисфункциями, в том числе, развивающимися при стрессорных нагрузках.

Наши многолетние исследования были направлены на изучение особенностей формирования болевой чувствительности при активации или подавлении иммунных реакций в условиях стрессорных нагрузок. Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах Wistar; руководствовались требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

Доказано, что взаимосвязь между компонентами интегративной болевой реакции – собственно восприятием ноцицептивных раздражителей и эмоциональной окраской боли – во многом определяется направленностью иммунных процессов, обеспечивающих поддержание гомеостаза организма. Установлено, что характер стресс-индуцированных изменений болевой чувствительности – формирование анальгезии или гипералгезии – зависит от временной стадии постстрессорного периода. Методами мультиплексного иммунного анализа (Bio-Plex) и твердофазного иммуноферментного анализа выявлены специфические колебания уровня про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, сопровождающие нарушения болевой чувствительности после стрессорной нагрузки. На основе результатов корреляционного анализа, обнаружившего изменения направленности взаимосвязей между показателями восприятия боли и функционального состояния иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки) при стрессорной нагрузке, предполагается, что ранний постстрессорный период характеризуется выраженным системным ответом на ноцицептивные стимулы. Представлены новые сведения, доказывающие роль нейроиммунных взаимодействий в механизмах формирования и реализации ноцицепции при направленном подавлении или активации иммунных реакций в условиях отрицательной эмоциогенной нагрузки. Выявлено, что стрессорная нагрузка с последующим антигенным воздействием посредством системного введения липополисахарида приводит к усилению перцептуального и эмоционального компонентов боли, сопровождающемуся инволюцией иммунокомпетентных органов и снижением уровня большинства изученных цитокинов в крови. Установлено, что блокада рецепторов врожденного иммунного ответа – Толл-подобных рецепторов 4-го типа – предупреждает наблюдающееся сразу после стресса повышение болевой чувствительности и усиление продукции провоспалительных цитокинов.

Полученные данные расширяют представления об иммунопатогенезе боли и перспективны в плане разработки новых лекарственных средств на основе иммуномодуляторов для комплексной терапии болевых синдромов разной этиологии.

Некоторые перспективы дальнейших исследований:

- изучение иммунопатогенеза боли при разных видах стрессовых нагрузок, в том числе, хронических, вызванных многократно повторяющимся действием стресс-факторов, что позволит приблизить экспериментальные условия к реальной жизни человека;
- анализ взаимосвязей иммуно-опосредованных нарушений болевой чувствительности с колебаниями других физиологических показателей после внутриутробного стресса у особей мужского и женского пола в разные периоды постнатального онтогенеза;
- анализ характера влияния веществ с иммуномодулирующей активностью на физиологические параметры в разные временные периоды после отрицательных эмоциогенных воздействий.

ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ЭНДОНЕВРИИ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО НЕРВА КРЫСЫ

Петрова Е.С., Колос Е.А.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на то, что структурные изменения периферических нервных проводников в ответ на травму описаны много десятилетий назад, стимуляция восстановления нервов и сегодня является актуальной проблемой нейроморфологии. Это связано с частотой травм, затрагивающих нервные сплетения и нередко приводящих к утрате трудоспособности. Совершенствование хирургических методов (шовной техники и нейропластики) не всегда приводит к функциональному восстановлению нервного проводника. Поиск новых способов стимуляции регенерации нервных стволов требует понимания молекулярно-клеточных механизмов дегенеративных и репаративных процессов, происходящих в поврежденных нервах. В частности, изучения регуляции процессов валлеровской дегенерации, происходящих на ранних сроках после травмы в дистальном сегменте нерва: распада нервных волокон, фагоцитоза продуктов распада миелина, реакции шванновских клеток и фибробластов и др. Изучение клеточных взаимодействий в эндоневрии в самые ранние сроки после повреждения позволят выяснить пусковые механизмы процессов валлеровской дегенерации (ВД).

Цель настоящей работы заключалась в исследовании реакции резидентных макрофагов и нейтрофилов эндоневрия седалищного нерва крысы в ответ на механическую травму.

Работа выполнена на крысах Wistar-Kyoto массой 200-250 г. (n=25). *При работе с животными соблюдали международные правила Европейского сообщества по гуманному обращению с экспериментальными животными. Исследование было одобрено ЛЭК Института экспериментальной медицины (протокол №1/25 от 30.01.2025 г.).* Седалищный нерв крыс повреждали путем наложения лигатуры в течение 40 с. В разные сроки после операции фрагменты нервов фиксировали в растворе цинк-этанол-формальдегида. Нейтрофилы изучали на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Макрофаги эндоневрия идентифицировали с помощью иммуногистохимической реакции на кальций-связывающий белок Iba-1, маркер мононуклеарных фагоцитов. Используя программу ImageJ, измеряли процент площади изображения, занятой структурами с реакцией на белок Iba-1.

Оказалось, что процент площади, занимаемой Iba-1⁺ макрофагами, увеличивается в месте наложения лигатуры вдвое по сравнению с интактным нервом уже через 1 час после операции и продолжает возрастать в течение 24 ч. Это связано с активацией резидентных макрофагов. При активации они увеличиваются в размерах, их отростки становятся более разветвленными по сравнению с резидентными макрофагами интактного нерва и утолщаются. Следует отметить, что нейтрофилы в эндоневрии поврежденного нерва в этот срок еще отсутствуют, отдельные клетки встречаются лишь в кровеносных сосудах эпинеуральной оболочки. Через 3 ч нейтрофилы выявлены в расширенных кровеносных сосудах эндоневрия в месте наложения лигатуры. Через 6 ч они мигрируют в эндоневрий и располагаются между нервными волокнами, через 24 ч их число возрастает. Предполагаемая роль нейтрофилов на ранних стадиях после повреждения связана с фагоцитозом продуктов распада миелина и рекрутированием гематогенных моноцитов/макрофагов в более поздние сроки (через 2-4 сут).

Полученный факт активации резидентных макрофагов эндоневрия в сроки, предшествующие миграции нейтрофилов, свидетельствует об их роли в стимуляции процессов ВД. Предположительно они, а не нейтрофилы, вырабатывая специфические факторы, осуществляют пусковой механизм ВД, а также репаративных процессов, развивающихся в поврежденном нерве в последующие сроки. Выяснение механизмов взаимодействия иммунных клеток с другими клеточными элементами эндоневрия (шванновскими клетками, фибробластами и др.) важно для разработки новых терапевтических стратегий для лечения поврежденных нервных проводников.

ОСОБЕННОСТИ БАЗАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ GFAP В АСТРОЦИТАХ СТВОЛОВЫХ НИШ МОЗГА КРЫСЫ

Пожаров А.С.², Румянцева Т.А.¹, Агаджанова Л.С.¹, Максимов Н.М.¹

¹ – Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² – Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия

Актуальность. Астроциты выполняют в мозге множество функций. Они создают структурный каркас, регулируют состав межклеточной жидкости, локальный кровоток, модулируют нейрональную активность через выделение глио- и нейротрансмиттеров, обеспечивают энергетическую поддержку нейронов, участвуют в развитии и регенерации мозга. В течение всей жизни астроциты обеспечивают миграцию нейральных прогениторов из первичных стволовых ниш мозга в зоны интеграции, которые расположены на разном расстоянии. Данные об особенностях экспрессии белка промежуточных филаментов GFAP – маркера активности астроцитов, в разных нишах в норме отсутствуют, что затрудняет регистрацию реакции ниш при различных воздействиях.

Материалы и методы. Работа выполнена на 3 крысах самках линии Wistar (возраст 100-суток). На парафиновых парасагиттальных срезах правого полушария выявляли экспрессию интерфиламента GFAP (первичные Anti-GFAP antibody ab16997) (титр 1:200), вторичные HRP-конъюгированные антитела (Goat anti-Rabbit IgG (HRP) ab205718 (титр 1:200). Для исследования были выбраны области мозга, в которых протекают разные этапы нейрогенеза. Субвентрикулярная зона (СВЗ) – стволовая ниша, где клетки активно пролиферируют и перемещаются в ростральный миграционный поток (РМС), движутся в направлении обонятельной луковицы, достигая её центральной области (ЦО) с последующей радиальной миграцией в слои. Субгранулярная зона зубчатой извилины (СГЗ) является высокоактивной стволовой нишей, откуда новообразованные клетки мигрируют и устанавливают синаптические контакты с клетками гранулярного слоя извилины. Оценивали численную плотность GFAP+ астроцитов и особенности их морфологии. Данные обрабатывали в программе Microsoft Excel 2016 с надстройкой Attestat 12.5. Все процедуры проводили в соответствии с приказом МЗ СССР от 12.08.1977 г. «Правила проведения работы с использованием экспериментальных животных».

Результаты. GFAP+ астроциты в СВЗ отличались выраженным полиморфизмом. Большинство были протоплазматические с 4-5 позитивными первичными и низкопозитивными вторичными отростками. Их численная плотность $609,0 \pm 46,60$ шт./мм². Часть астроцитов находились в тесном контакте с капиллярами, оплетая их своими позитивными отростками. Вне зоны, в белом веществе, астроциты фиброзные вытянутые с длинными одиночными отростками. В ЦО ОЛ плотность протоплазматических GFAP+ астроцитов достоверно не отличалась от СВЗ – $672,8 \pm 32,09$ шт./мм². На границе с гранулярным слоем ОЛ встречаются велатные астроциты, которые плотно покрывают отростками отдельные нейроны. В РМП, соединяющем СВЗ и ОЛ, отмечен максимальный полиморфизм позитивных астроцитов. В толще потока выявляются резко вытянутые, высокопозитивные клетки с двумя первичными отростками, распределенными между слоев мигрирующих GFAP-негативных прогениторов. В наружном слое потока GFAP+ астроциты фиброзного типа, формирующие плотный тонкий слой. Кнаружи от них – немногочисленные протоплазматические позитивные клетки. СГЗ отличается высоким показателем численной плотности GFAP+ протоплазматических астроцитов – $1868,4 \pm 126,22$ шт./мм², что почти в 3 раза превосходит и СВЗ и ЦО ОЛ, что отражает активную работу астроцитов по элиминации невостребованных прогениторов, которые мигрируют на очень короткое расстояние и гибнут вблизи ниши. Астроциты здесь также имели 4-5 первичных позитивных отростков и немногочисленные низкопозитивные вторичные. Во всех исследованных зонах позитивные отростки соседних астроцитов не пересекались, сохраняя модульность распределения. Таким

образом, базальная экспрессия GFAP зависит от зоны исследования, что необходимо учитывать при анализе их активности.

ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНОЙ И ГЛИАЛЬНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ ЛУКОВИЦАХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ НЕЙРОТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Пожилов Д.А., Румянцева Т.А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Актуальность. Существование стволовых ниш в мозге млекопитающих на всём протяжении онтогенеза – доказанный факт, также, как и формирование вторичных ниш в ответ на травму, токсическое или инфекционное повреждение. Однако, возрастные возможности регенерации за счет миграции из ниш остаются вне поля зрения исследователей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на крысах-самцах линии Wistar возрастом с 30 до 600 суток. Экспериментальным животным 30-, 180- и 540-суточного возраста для моделирования нейротоксического повреждения вводился капсаицин, критерием повреждения считали снижение численной плотности митральных клеток. Материал забирали на 15, 30, 45 и 60 сутки, парасагиттальные срезы полушарий головного мозга с обонятельными луковицами (ОЛ) окрашивали тионином (Ниссл), проводили иммуногистохимическую реакцию с антителами к DCX (маркер дифференцирующихся и пролиферирующих нейробластов) и GFAP (маркер мигрирующих и активированных астроцитов). На микрофото измеряли численную плотность митральных, DCX- и GFAP-положительных клеток (шт/мм²) в слоях ОЛ и ростральном миграционном потоке (РМП), результаты обрабатывали методами описательной статистики, сравнивали с контрольной группой.

Результаты. Введение капсаицина крысам инфантильного возраста вызывает выраженный нейродистрофический процесс, сопровождающийся гибелью до 30% митральных клеток на 30-45 сутки эксперимента. Повышение численной плотности DCX+ нейробластов и GFAP+ астроцитов в РМП и всех слоях ОЛ на 30 сутки свидетельствует об активной миграции до гломерулярного слоя, что свидетельствует о возможности интеграции новых нейронов, проводниками которых являются мигрирующие астроциты. Этот механизм компенсации, очевидно, является в этом возрасте очень значимым. К 60 суткам численная плотность астроцитов в наружных слоях ОЛ снижается, а в гранулярном тенденции к снижению не наблюдается. В этой модели астроглиоз тесно коррелирует с уровнем нейральных прогениторов, что доказывает направляющую роль астроцитов в миграции.

При введении капсаицина 180-суточным выявлено снижение численной плотности митральных клеток на 35%. В течение двух недель отмечено возрастание плотности прогениторов в РМП и в центральных зонах ОЛ с последующим уменьшением до контрольных значений. Отсутствие увеличения плотности прогениторов в гломерулярном слое свидетельствует о низкой активизации нейрогенеза. Численная плотность астроцитов увеличена во всех слоях ОЛ в течение всего срока наблюдения, отражая, преобладание метаболической функции, при снижении естественной миграции незрелых глиоцитов из ниш.

Введение капсаицина на 540 сутки жизни животных также вызывает гибель 25-30% митральных клеток. Воздействие капсаицина накладывается на инволютивные изменения и усугубляет их. В РМП на 30-45 сутки отмечен всплеск плотности DCX+ прогениторов. В ОЛ отмечается слабо выраженная реакция в виде длительного сохранения стабильного уровня прогениторов, что не характерно для контрольных групп. Эффект нивелируется к 60 суткам

эксперимента. Глиальная реакция заключается в нарастании плотности астроцитов с постоянным устойчивым превышением контрольных значений.

Выводы. Сопоставление динамики численной плотности астроцитов и нейральных прогениторов в обонятельной луковице крыс разного возраста при нейротоксическом повреждении позволяет предположить, что в инфантильном возрасте возможна интеграция мигрирующих по РМП прогениторов обоих направлений, в зрелом возрасте эффективность нейрогенеза при токсическом воздействии ограничена, в предстарческом – реакция первичной стволовой ниши неэффективна, преобладает глиогенез *in situ*.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В МЕДИЦИНЕ

Поляков Ю.И.^{1,2,3}, Лопатина Е.В.^{1,2}, Соколова М.Г.^{4,5}

¹ – *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

² – *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

³ – *Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия*

⁴ – *Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

⁵ – *Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия*

Искусственный интеллект (ИИ), как новая технологическая методология, в последние десятилетия активно внедряется во все сферы человеческой деятельности, в том числе и в медицину. В настоящее время практически во всех областях научной и практической медицины есть место ИИ.

В представленной работе анализируются основные направления медицинского использования ИИ.

При диагностическом процессе, когда необходима высокая точность визуализирующих методов, ИИ обеспечивает ее при анализе КТ, МРТ и ПЭТ-снимков, а также гистологических образцов. Причем точность, с которой это делается, существенно превосходит человеческую.

Важная роль принадлежит ИИ в процессе разработки новых лекарственных средств, ускоряя и удешевляя эти разработки. В частности, ИИ позволяет предсказывать структуру белков, делать виртуальный скрининг соединений, анализируя огромные базы данных, репрофилирование препаратов и т.д. Благодаря ИИ быстро развивается персонализированная и предиктивная медицина, позволяющая учесть индивидуальные особенности пациента при лечении и прогнозировании рисков развития тех или иных патологических процессов.

В основе современной роботизированной хирургии ИИ отводится ведущая роль в предоперационном планировании, в навигации в реальном времени, в обеспечении необходимых интраоперационных подсказок с целью обеспечения операционных манипуляций.

Кроме того, ИИ в виде виртуальных медицинских ассистентов, чат-ботов может проводить первичный опрос пациентов, анализировать симптоматику и также давать первичные рекомендации по оптимизации дальнейших действий больного. Возможна поддержка пациентов с хроническими заболеваниями, контроль приема лекарств, соблюдения диеты и физической активности.

Нельзя не упомянуть о роли ИИ в такой области медицины как психиатрия. Анализ психической деятельности человека – быстро развивающаяся область на стыке психиатрии, психологии, нейронаук и компьютерных наук. Уже сегодня ИИ активно используется для

диагностики, лечения и прогнозирования при психических расстройствах. ИИ анализирует тексты на предмет признаков депрессии, тревоги, суицидальных мыслей, шизофрении и др., а также проводит голосовой анализ тембра, ритма, пауз, интонаций, проводит анализ микровыражения лица, жестов, позы, что также позволяет заподозрить признаки формирования психического расстройства (тревожные синдромы, признаки аутизма и др.), такие системы уже тестируются. С помощью ИИ становится возможным прогнозирование рисков с помощью моделирования вероятности развития психических расстройств на основе анамнестических сведений, данных генетики, характера образа жизни, социального статуса. Точность прогноза может оказаться выше, чем у клинициста.

Непрерывный мониторинг состояния пациента с помощью технических средств на основе ИИ через носимые устройства («умные» часы, очки, мобильные телефоны) позволит выявлять признаки намечающихся нарушений сна, характера активности, речи и многих других еще до появления клинических признаков заболевания. Появились даже чат-боты для когнитивно-поведенческой терапии, которые помогают справляться некоторыми проявлениями тревожно-депрессивных расстройств.

Нельзя не упомянуть об очень значительной роли ИИ в оптимизации работы медицинских клиник, когда большая часть рутинной работы передается роботизированным системам (автоматизируются процессы формирования историй болезни, заполнения различных форм, справок и т.д.). Таким образом экономится до 30% времени.

Однако, несмотря на очевидные преимущества использования ИИ в медицине, есть и определенные трудности, преодоление которых позволит безопасно и эффективно использовать новые технологии в диагностическом и терапевтическом процессах. Во-первых, для формирования адекватных алгоритмов ИИ должны быть использованы максимально полные высококачественные данные, иначе модели во многих случаях не будут работать, т.е. использовать их будет нельзя. Во-вторых, в медицине требуется понимать каждый шаг реализации алгоритма, ведущий к тому или иному диагностическому решению, а пока ИИ при глубоком обучении не может это обеспечить.

До сих пор остаются проблематичными и такие вопросы, как механизм одобрения или запрета отдельных алгоритмов, обеспечение надежной защиты медицинских данных, в том числе – от утечек и кибератак, а также вопросы юридической ответственности за неблагоприятный исход диагностики или лечения, и наконец, очевидны трудности при внедрении новых технологий в практику, т.к. велика сила приверженности медицинских сотрудников к консервативным практикам.

В целом же сегодня очевидно, что активное внедрение ИИ в медицинскую практику позволит оптимизировать диагностику и лечение, а также освободит время врачу для непосредственного общения, эмпатичного контакта с больным, что является основным залогом успеха в медицине.

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА БИОСПУТНИКЕ БИОН-М1

Порсева В.В., Саблин Е.С., Корзина М.Б., Елагин К.А.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Морфофункциональные изменения спинальных мотонейронов поясничного утолщения спинного мозга (СМ) у мышей после моделирования гипогравитационной разгрузки (Тяпкина, 2024) и реального космического полета (Поляков и соавт., 1992; Тяпкина и Нуруллин, 2017; Krasnov, 1994; Kuznetsov et al., 2019) развиваются вследствие изменения афферентных потоков от рецепторов постуральных мышц. В условиях

микрогравитации модификация афферентации, обусловленная снижением легочного объема и скорости инспираторного потока, приводит к депривации дыхательных мышц, что сопоставимо с изменениями в постуральных мышцах (Сегизбаева и Александрова, 2019).

Цель настоящей работы состояла в сравнительном анализе морфологических и нейрохимических характеристик грудных спинальных нейронов у мышей после длительного космического полета.

Исследование выполнено на самцах мышей C57BL/6, которые находились в условиях 30-суточного космического полета на биоспутнике Бион-М1. Контрольная группа мышей находилась в наземных условиях вивария в течение всего полета спутника. *Эксперименты выполнялись в соответствии с решением Комиссии по биомедицинской этике ГНЦ РФ-ИМБП РАН (протокол №319 от 04.04.2013 г.), одобряющим проведение исследования по проекту «БИОН-М» №1.* Иммуногистохимическим (ИГХ) методом изучали экспрессию холинацетилтрансферазы (ХАТ), белка нейрофиламентов 200 кДа (НФ), кальбиндина 28 кДа (КАБ), нейрональной NO-синтазы (nNOS) в нейронах Т3-Т5 сегментов СМ. Морфометрический анализ интернейронов выполняли на поперечных криостатных срезах, толщиной 14 мкм. Выявление всей популяции нейронов проводили ИГХ методом окраски NeuroTrace Red Fluorescent Nissl Stains. Для определения средних арифметических и их стандартных ошибок использовали программу Statistica, версия 10 (StatSoft, Inc., 2011). Для поиска различий средних значений применяли анализ вариаций ANOVA, различия средних считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты работы показали, что у мышей полетной группы общее число нейронов в пластинках серого вещества на поперечном срезе СМ не отличалось от контрольных значений, морфологических изменений в интернейронах при окраске NeuroTrace Red не обнаружено. В то же время нейрохимическая организация нейронов СМ у мышей полетной группы имела существенные отличия. Так, в пластинках поверхностной области дорсального рога СМ значимо увеличивалась экспрессия КАБ и NOS, где количество иммунореактивных (ИР) нейронов к КАБ повышалось более чем на 60% и к NOS более чем в два раза. В пластинках глубокой области дорсального рога СМ напротив, количество КАБ ИР нейронов снижалось более чем на 40%, а экспрессия NOS оставалась повышенной. В пластинках V и VII СМ число нейронов, ИР к КАБ уменьшалось на 17% и 26% соответственно, к ХАТ – на 27 % и 30%. В пластинке IX СМ количество мотонейронов ИР к ХАТ, NOS и НФ уменьшалось более чем на 30%. При этом, у мышей полетной группы существенно изменялись метрические параметры ИР нейронов СМ. Так, средняя площадь КАБ ИР нейронов в пластинках II и VII уменьшалась более чем на 20%, но увеличилась в пластинках III и IV более чем в 3 раза. Размеры ХАТ и НФ ИР нейронов в пластинках V и VII превышали в 1,3 раза таковые контроля. Средняя площадь сечения мотонейронов пластинки IX СМ, ИР к ХАТ и NOS была больше в 1,8 раза, к НФ – в 1,6 раза, КАБ – в 1,3 раза.

Таким образом, в условиях длительного космического полета в спинальных нейронах верхних грудных сегментов развиваются гетерогенные реактивные изменения, которые отражают адаптационные перестройки нейронных сетей СМ к измененным гравитационным условиям.

ВЛИЯНИЕ АГОНИСТОВ ВАЗОПРЕССИНОВЫХ И АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЛЕГОЧНОГО ОТЕКА

Преображенский Н.Д., Порсева В.В.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Для воспроизведения кардиогенного отека легких у различных млекопитающих применяют модели с системным введением агонистов адренорецепторов, которые

способствуют сохранению инотропной функции левого желудочка, но увеличивают системное сосудистое сопротивление и повышают давление заклинивания легочных капилляров с дозозависимым уменьшением ударного объема и сердечного выброса. Фармакодинамика экзогенного вазопрессина также характеризуется развитием системной вазоконстрикции, что клинически проявляется повышением как системного сосудистого сопротивления, так и давления заклинивания легочной артерии. Указанные эффекты обуславливают возникновение дозозависимого отрицательного инотропного влияния, выражающегося в снижении значений ударного объема и минутного объема кровообращения.

Цель исследования состояла в сравнительном изучении степени гидратации и кровенаполнения легких при системном введении эдемогенных доз норадреналина и синтетического аналога вазопрессина – терлипрессина взрослым крысам.

Исследование выполнено на 40 самцах крыс линии Wistar (220 ± 40 г.). *Эксперименты одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 69 от 13 сентября 2024 г.)*. Всех животных наркотизировали внутривенно нембуталом (40 мг/кг). В опытных группах (ОП, в каждой $n=10$) животным вводили внутривенно однократно 1 мл/кг: ОП1 – $0,05\%$ раствор норадреналина (Laboratoire AGUETTANT, Франция), ОП2 – $0,01\%$ раствор терлипрессина (ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», г. Москва, Россия). В контрольной группе вводили внутривенно однократно 1 мл/кг стерильного $0,9\%$ раствора хлорид натрия. Через 50 минут после введения у всех животных извлекали легкие путем двусторонней боковой торакотомии. С помощью гравиметрического метода определяли легочный коэффициент (ЛК, мг/г), сухой остаток (СО, %) и рассчитывали индекс отека жидкости (ИОЖ, мг/г) и прибавку кровенаполнения (ПК, мг/г) по формулам (Михайлов и соавт., 2007). Статистическую анализ данных выполняли с использованием программы Statistica, версия 12 (StatSoft Inc., США, 2013), результаты представлены в виде $M \pm m$, различия принимали статистически значимыми при $p < 0.05$.

В контрольной группе у животных ЛК составил 6.23 ± 0.13 , СО – 21.06 ± 0.14 , ИОЖ и ПК имели нулевые значения. В опытных группах ЛК значительно повышался: в $2,3$ раза в ОП1 и в $1,4$ раза в ОП2. Показатель СО у опытных животных снижался на 29% в ОП1 и на $27,8\%$ в ОП2 по сравнению с данными контрольной группы ($p < 0.05$). Таким образом, при одинаковом показателе СО в обеих опытных группах, ЛК имел максимальное значение в группе ОП1 – после введения норадреналина. В тоже время, у животных ОП1 показатели ИОЖ и ПК также имели максимальные значения и составили 4.01 ± 0.23 и 4.05 ± 0.22 соответственно. У животных ОП2 показатель ПК оставался низким – 0.18 ± 0.36 по сравнению с таковым в группе ОП1, а ИОЖ увеличился до 2.60 ± 0.20 , но был в $1,5$ раза ниже, чем в группе ОП1 ($p < 0.05$).

В результате исследования установлено, что системное введение норадреналина приводит к более выраженному оводнению и кровенаполнению легких со значительным повышением ЛК, ИОЖ и ПК, по сравнению с введением терлипрессина. По-видимому, это обусловлено интенсивной вазоконстрикцией и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления при стимуляции α_1 - и α_2 -адренорецепторов, и более выраженной вазодилатацией легочных вен при стимуляции β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Реализация вазопрессиновой модели ОЛ после введения синтетического аналога – терлипрессина позволила установить определяющим в развитии именно оводнение легких, что обусловлено стимуляцией не только сосудистых V1a-, но почечных V2-рецепторов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Правительства Ярославской области в рамках научного проекта N28НП/2024.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОБЪЕКТИВНОЙ ОЦЕНКЕ УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНАЛИЗА ДИНАМИКИ СВЕРХМЕДЛЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Пугачев К.С., Шулковский А.Д., Малахов М.В., Филатова Ю.С., Филиппов И.В.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

Цель работы - изучить влияние зрительных стимулов с нейтральной и негативной эмоциональной валентностью на динамику секундного, многосекундного и минутного диапазонов сверхмедленных колебаний потенциалов (СМКП) головного мозга человека. Сопоставить полученные результаты с результатами субъективного контроля уровня тревожности испытуемых, реализуемого с помощью набора психологических тестов.

Исследование проведено на 24 здоровых испытуемых добровольцах (14 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 25 лет). Перед электрофизиологической частью исследования каждый испытуемый отвечал на вопросы из набора широко используемых в клинической психологии тестов, направленных на оценку степени тревожности человека. Во время электрофизиологического исследования испытуемый находился в комфортном положении в свето- и звукоизолированной экспериментальной камере. Напротив испытуемого располагался монитор, на котором последовательно предъявлялись зрительные стимулы с нейтральной и негативной эмоциональной валентностью: в начале набор нейтральных изображений (5 минут), далее изображения с негативной валентностью (5 минут). Предъявляемые изображения взяты из стандартизированной базы аффективных зрительных стимулов International Affective Picture System (IAPS). Параллельно с демонстрацией изображений осуществлялась электрофизиологическая регистрация крайне медленно-волновых компонентов биоэлектрической активности над областями зрительных (O_1 , O_2), височных (T_3 , T_4) и теменных (P_3 , P_4) проекций коры головного мозга испытуемых. В ходе исследования использовались стандартные хлор-серебряные неполяризующиеся поверхностные ЭЭГ электроды. Полученные в ходе регистраций данные подвергались быстрому преобразованию Фурье с последующим анализом спектральных характеристик секундного (0,1 - 0,5 Гц), многосекундного и минутного (0,001 - 0,1 Гц) диапазонов СМКП. Статистическая обработка включала в себя однофакторный дисперсионный анализ, при этом отличия с $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

В результате исследования обнаружено: 1) у всех испытуемых в различных условиях наблюдений в отведениях O_1 , O_2 , T_3 , T_4 , P_3 и P_4 постоянно присутствует спонтанная сложноорганизованная динамика секундного, многосекундного и минутного диапазонов СМКП; 2) спектральные характеристики секундного диапазона СМКП, полученные в ходе предъявления эмоционально нейтральных стимулов, статистически значимо отличались от таковых, полученных при действии негативных стимулов. Данная особенность была характерна для всех исследуемых отделов коры головного мозга; 3) аналогичных отличий в спектральных характеристиках многосекундного и минутного диапазонов обнаружено не было; 4) у испытуемых с высоким уровнем тревожности (по результатам тестирования), как правило, наблюдались статистически значимые отличия между динамикой секундного диапазона СМКП при действии нейтральных и негативных эмоциогенных стимулов. У испытуемых с относительно низким уровнем тревожности схожей закономерности не наблюдалось.

Таким образом, обобщая и интерпретируя результаты, можно сделать вывод о наличии достоверной взаимосвязи между динамикой секундного диапазона СМКП и эмоциональной валентностью предъявляемого зрительного стимула. Большой интерес представляет схожесть в трактовках уровня тревожности испытуемых, которая наблюдается при сопоставлении результатов психологических тестов и объективных электрофизиологических данных. Мы предполагаем, что в перспективе регистрацию вышеуказанных объективных

физиологических показателей можно рассматривать в качестве существенного дополнения к имеющимся на данное время методикам оценки уровня тревожности человека.

ИЗМЕНЕНИЕ ТКАНЕВОГО БАРЬЕРА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ У МЫШЕЙ mdx

Разговорова И.А., Марков А.Г.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Нервно-мышечное соединение представляет из себя комплекс взаимосвязанных структур, успешное функционирование которых обеспечивает надежность проведения сигнала в нервной системе. В фокусе внимания данного исследования находится вопрос о механизмах влияния мышечного компонента на состояние тканевого барьера периферических нервов. Тканевой барьер периферических нервов имеет многослойное строение, которое позволяет надежно изолировать проводящие пути от возмущающих воздействий. Решающий вклад в изоляцию нервного проводника вносят белки семейства клаудина, расположенные во всех оболочках нерва. Изменение уровня этих белков позволяет оценить функциональную целостность тканевого барьера периферического нерва. В качестве модели, которая позволит исследовать поставленную задачу, использовали мышей mdx. Эти животные характеризуются наличием прогрессирующей мышечной атрофией, вызванной дефицитом белка дистрофина. В норме дистрофин входит в белковый комплекс, который является критически важной структурой между внеклеточным матриксом и внутриклеточным цитоскелетом миофибрилл. Рабочая гипотеза состоит в том, что, возможно, изменение внеклеточного матрикса является триггером для нарушения барьерных свойств оболочек нерва.

Работа была проведена на мышах mdx (возраст 6 месяцев), в качестве контроля взяты мыши C57Bl. Для характеристики общей локомоторной активности и тревожности был использован тест крестообразный приподнятый лабиринт, для оценки депрессивно-подобного состояния тест Порсолта. Методом Вестерн-блоттинга были исследованы белки плотных контактов: клаудин-1, -5, -12 и окклюдин, изменение уровня которых влияет на проницаемость тканевых барьеров. Изменение проводимости седалищного нерва оценивали по максимальной силе тока, которая вызывает М-ответ икроножной мышцы в электронеуромиографическом исследовании.

У мышей mdx достоверно снижалась двигательная активность по сравнению с C57Bl. Оценка тревожности показала достоверное уменьшение эпизодов свешивания у мышей mdx по сравнению с контролем. По другим поведенческим параметрам не было выявлено достоверных отличий. Снижение двигательной активности мышей mdx является прямым результатом молекулярных изменений в нервно-мышечном аппарате, что характерно для данного вида патологии и не связано с повышенным уровнем стресса. Максимальная сила тока была достоверно больше у мышей mdx, свидетельствуя об изменении возбудимости седалищного нерва. Одновременно, в ткани седалищного нерва мышей mdx показано достоверное увеличение уровня клаудина-5, -12 и окклюдина и уменьшение клаудина-1 по сравнению с контролем.

Результаты свидетельствуют, что потеря полноразмерного белка дистрофина вызывает изменение уровня молекулярных компонентов тканевого барьера в периферическом нерве, демонстрируя влияние мышечного компонента на барьерные свойства оболочек периферического нерва.

МИКРОГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗОН ГОЛОВНОГО МОЗГА – ВОЗМОЖНЫЕ УЧАСТНИКИ НЕЙРОГЕНЕЗА

Разенкова В.А., Кирик О.В., Коржевский Д.Э.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Клетки микроглии – резидентные макрофаги ЦНС – в различных областях головного мозга обладают своими структурными особенностями и регионоспецифически взаимодействуют с клетками нервной ткани. В этом отношении наибольший интерес привлекает к себе микроглия нейрогенных зон, формирующая уникальные взаимодействия с различными типами стволовых и поддерживающих клеток. В частности, микроглия субвентрикулярной пролиферативной зоны (СВЗ) отличается особым набором секретируемых модуляторов нейрогенеза и низкими уровнями экспрессии генов пуриновых рецепторов. Поэтому, научную ценность в определении функциональных особенностей микроглии СВЗ может иметь иммуногистохимическое (ИГХ) выявление белка-рецептора пуриновых нуклеотидов – P2Y₁₂, и анализ изменения его распределения в клетках микроглии в ходе постнатального развития.

В соответствии с этим, материалом для исследования служили образцы головного мозга крыс Wistar на разных стадиях постнатального развития (5, 7, 10, 14-е постнатальные сутки, 5-6 месяцев, n=15). *Содержание животных и все экспериментальные манипуляции осуществляли с учетом принципов Европейской конвенции (Страсбург, 1986 г.) и Приказа №199н от 01.04.2016 г. Минздрава России.* В качестве маркерного белка для ИГХ выявления микроглии использовали P2Y₁₂.

В ходе проведения исследования было выявлено, что на пятые сутки постнатального развития (P5) СВЗ содержит многочисленные P2Y₁₂-иммунопозитивные (P2Y₁₂-ИП) клетки, морфологически соответствующие микроглии. Они имеют ветвящийся морфотип: небольшой объем перинуклеарной цитоплазмы и тонкие неветвящиеся или слабоветвящиеся отростки. Встречаются униполярные (с одним отростком), веретеновидные (с двумя длинными отростками, отходящими от противоположных концов тела клетки) или полигональные (с несколькими отростками) клетки. Продукт реакции в телах и отростках клеток распределен дискретно и кластеризуется в области плазмалеммы и в точках арборизации отростков, что позволяет проследивать их ветвление даже на большом расстоянии от тела клетки. На сроке P7 большинство обнаруженных P2Y₁₂-ИП клеток были веретеновидной формы, и только единичные клетки имели более двух отростков. К P10 и P14 P2Y₁₂-ИП микроглия оказывается смещена к границе СВЗ, а субэпендимные клетки располагаются только в вентральных областях выстилки желудочков. Клетки, в СВЗ половозрелых животных преимущественно обладают одним длинным неветвящимся отростком или несколькими короткими слабоветвящимися. Тела их расположены на границе СВЗ, а отростки ориентированы вглубь по направлению к эпендиме. При этом, в ходе прохождения онтогенеза иммунореактивность P2Y₁₂ в СВЗ, начиная с P7, кажется более низкой по сравнению с окружающими структурами. Кроме того, с возрастом P2Y₁₂ равномерно накапливается как в отростках, так и в перикарионах микроглиоцитов, не образуя дискретных скоплений белка. По-видимому, диффузный, а не примембранный, характер распределения P2Y₁₂ в клетках СВЗ устанавливается к концу первой недели постнатального развития. Низкие уровни экспрессии P2Y₁₂, также характерные для последующих после P7 сроков, предположительно содействуют выживаемости и нормальной миграции нейрональных предшественников, предотвращая трансформацию микроглии в амебоидную форму.

Таким образом, уникальный морфотип микроглии СВЗ, отличительными особенностями которого являются немногочисленные и толстые отростки и низкое

содержание P2Y₁₂, устанавливается на ранних сроках и отражает ее роль в обеспечении процессов нейрогенеза.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ № 24-15-00032.

РОЛЬ ЦИКЛОВ ОКСИДА АЗОТА И СУПЕРОКСИДА В МЕХАНИЗМАХ ЗАЩИТНОГО ДЕЙСТВИЯ МОЗГА И ОРГАНИЗМА В ЦЕЛОМ ОТ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ АЗОТА И КИСЛОРОДА

Реутов В.П.¹, Пасикова Н.В.¹, Сорокина Е.Г.², Давыдова Л.А.³

¹ – *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия*

² – *Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава,
Москва, Россия*

³ – *Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

На протяжении нескольких столетий учёные и врачи пытались выявить специфические изменения клеток, субклеточных структур и мембран при каждом патологическом процессе и заболевании. Однако оказалось, что при многих патологических процессах, прежде всего, наблюдаются универсальные неспецифические изменения клеток, плазматических мембран и мембран субклеточных структур. Это позволило говорить о существовании типовых неспецифических нарушений различных клеточных и субклеточных структур. Уже не менее полувека практически все учёные, включая физиков/биофизиков, химиков/биохимиков и биологов/физиологов, работающих в области свободно радикальных процессов в биологии и медицине, пытаются разгадать загадку: как живые системы обеспечивают регуляцию и стабилизацию активных форм кислорода, азота, а также других свободных радикалов. В 50-х годах XX века Денхамом Харманом была предложена свободно радикальная теория старения, согласно которой старение живых организмов происходит вследствие накопления повреждений в клетках, нанесенных свободными радикалами в течение жизни. В 70-х годах Харман сделал предположение о ключевом участии митохондрий в образовании свободных радикалов, повреждающих клетки. В середине 70-х годов XX века мы обратили внимание на снижение средней продолжительности жизни на территории СССР. Было высказано предположение, что это явление может быть связано с активным и не всегда контролируемым внесением азотных удобрений в почву. Идеи и предложения, высказанные нами в присутствии академиков АН СССР Н.М. Эмануэля и академика АМН СССР В.В. Закусова, были поддержаны этими учеными. Более того, вице-президент АН СССР академик СССР Ю.А. Овчинников активно поддержал предложенные одним из авторов (В.П.Р.) мероприятия по снижению токсического воздействия нитратов и нитритов на население СССР. Благодаря поддержке Ю.А. Овчинникова и при участии Минздрава СССР, Министерства сельского хозяйства СССР, а также Министерства мясной и молочной промышленности СССР были достигнуты важные практические результаты, которые были отнесены академиком-секретарем Отделения физиологии АН СССР академиком СССР П.Г. Костюком к важнейшим за 20 лет (1963–1983) достижениям фундаментальных исследований не только Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР, но и Отделения физиологии АН СССР. Таким образом, открытие нитритредуктазной активности гемсодержащих белков и обоснование концепций циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала стало основой для практического воплощения идей, которые привели к повышению средней продолжительности жизни в СССР в разных регионах на 3–6 лет. Это повышение средней продолжительности жизни в СССР создало предпосылки для увеличения численности населения на 24,1 млн человек (1980–1990). В период либерально-демократических преобразований России достижения

ИВНД и НФ РАН оказались не востребованными. За эти годы, несмотря на присоединение Крыма, ДНР, ЛНР, а также частично Запорожской и Херсонской области, Россия не смогла достичь численности населения уровня 1991 года.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОМ ЗВЕНЕ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА МЕЖДУ НЕЙРОНАМИ – СИНАПСЕ – ПРИ ОБУЧЕНИИ, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ И ПРИ ИШЕМИИ/ГИПОКСИИ

Реутов В.П.¹, Пасикова Н.В.¹, Сорокина Е.Г.², Давыдова Л.А.³

¹ – *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Москва, Россия*

² – *Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава,
Москва, Россия*

³ – *Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь*

Во второй половине XX века было установлено, что шипики дендритов претерпевают значительные изменения при функциональной синаптической активности. Были высказаны предположения, что шипики дендритов, аксо(но)-дендритные связи и активные зоны синапсов ответственны за память и формирование синаптической пластичности. Анализируя изменения шипиков дендритов, аксо(но)-дендритных связей и активных зон синапсов в мозге, Заслуженный деятель науки РФ, профессор Н.С. Косицын (1934–2020) обнаружил, что при гипоксии/ишемии происходит улучшение «визуализации» этих мест соединения нейронов между собой. Какая связь между памятью и гипоксией? Почему при кратковременной гипоксии улучшается память, а процессы обучения ускоряются? Какие механизмы лежат в основе улучшения памяти при гипоксии? Эти проблемы и вопросы, возникающие при обсуждении этих проблем, были доминантами на протяжении всего периода творческой активности Н.С. Косицына. По своему значению эти проблемы, связанные с улучшением «визуализации» шипиков дендритов, были не менее значимыми, чем выяснение причин улучшения «визуализации» сосудов крови при рабочей гиперемии. Известно, что американские ученые (Р. Ферчготт (1916-2009), Л. Игнарро (р. 1936) и Ф. Мурад (1936–2023), открывшие механизм расслабления/релаксации сосудов и увеличение их объема при участии оксида азота (NO), стали Нобелевскими лауреатами по физиологии и медицине (1998). Советский/российский ученый Н.С. Косицын, открывший вместе с одним из авторов этих тезисов (В.П.Р.), механизм увеличения объема (улучшение визуализации) центрального звена передачи сигнала между нейронами при участии того же оксида азота, так и остался «бойцом невидимого фронта». Неужели события в центральном звене нейронов мозга, связанные с памятью, обучением и мышлением, менее значимы, чем механизмы, которые работают в стенках сосудов при действии NO и Виагры?

В 70-х годах XX в. один из авторов этих тезисов (В.П.Р.) обнаружил неизвестное ранее явление, связанное с активацией образования NO из нитритных ионов при гипоксии. При этом также было обнаружено, что активация образования NO при гипоксии, сопровождается перераспределением белков в эритроцитах из растворимого состояния в состояние мембранно-связанное. Возник вопрос: не является ли такое перераспределение белков и улучшение «визуализации» мембран эритроцитов общим явлением для всех клеток организма при гипоксии, в том числе и для шипиков дендритов в мозге?

Для ответа на поставленный вопрос были использованы модели мозжечка лягушки *Rana Temporaria*, мозжечка крыс линии Wistar, а также культуры зернистых клеток мозжечка крыс линии Wistar. Проведенные исследования показали, что NO-генерирующие соединения и глутамат (Glu) могут быть теми факторами, которые усиливают перераспределение белков из растворимого состояния в состояние мембранно-связанное. Эти исследования

свидетельствовали, что NO, образующийся при воздействии Glu на нейроны, как и NO, выделяющийся из NO-генерирующих соединений, способствуют образованию свободных радикалов на белках и на липидах мембран и усиливают белок-белковое и белок-липидное взаимодействие на мембранах клеток. Это явление может явиться причиной транслокации белков из растворимого состояния в состояние мембранно-связанное.

Таким образом, стало возможным говорить о том, что кратковременная гипоксия, активирующая образование NO в нейронах мозга, может быть тем фактором, который усиливает «визуализацию» шипиков дендритов, а также центрального звена передачи сигнала между нейронами.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У МЫШЕЙ C57BL/Ks-db+/+m – МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Рубаненко Н.С., Недогреева О.А., Степаничев М.Ю.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Болезнь Альцгеймера является одной из наиболее распространенных форм возрастной патологии мозга, сопровождающееся деменцией. Хорошо известно, что болезнь Альцгеймера часто ассоциирована с другими патологиями, в частности сахарным диабетом. Данные работ последних лет указывают на общие звенья этих патологических процессов, например, инсулинорезистентность, признаки которой характерны и для головного мозга больных болезнью Альцгеймера.

Мыши линии C57BL/Ks-db+/+m представляют собой удобную модель сахарного диабета 2-го типа, для которых характерно развитие инсулинорезистентности. У мышей линии C57BL/Ks-db+/+m наличие мутантного гена *Lepr^{db}* приводит к сборке дефектного рецептора лептина с последующим отключением внутриклеточных сигнальных каскадов лептина. Фенотипически это проявляется в гиперфагии, наборе массы тела и развитию диабета 2-го типа. Это сопровождается поддержанием высокой концентрации глюкозы в крови при нормальном уровне секреции инсулина, что совпадает с симптоматикой инсулинорезистентности. Мы предположили, что в этих условиях инсулинорезистентность приводит к развитию нейродегенеративного процесса с последующим нарушением когнитивных функций. Целью нашей работы было изучение поведения у мышей линии C57BL/Ks-db+/+m в сравнении с мышами C57BL.

В эксперименте использовали самцов мышей линий C57BL/Ks-db+/+m (n=21) и C57BL (n=18) возрастом 4 месяца. У всех животных была проведена оценка толерантности к глюкозе. Содержание глюкозы определяли в капле крови из хвостовой вены с помощью глюкометра iCheck. Определение проводили натощак и через 15, 30, 60 и 120 минут после глюкозной нагрузки. Общую активность и тревожность оценивали в тесте «открытое поле», тревожность оценивали в тесте «закапывание шариков», обучение и долговременную память оценивали в лабиринте Барнс и тесте «распознавание нового объекта». Полученные результаты обрабатывали статистически. Все манипуляции с экспериментальными животными проводились с соблюдением норм биомедицинской этики.

Было установлено, что мыши C57BL/Ks-db+/+m демонстрировали сильнейшую гипергликемию натощак (29.2 ммоль/л) по сравнению с 8.5 ммоль/л у самцов мышей контрольной линии. Самцы линии C57BL/Ks-db+/+m демонстрировали более низкий уровень активности в тесте «Открытое поле». Они проходили меньшее расстояние и совершали меньше вертикальных стоек. Для этих мышей была характерна меньшая исследовательская активность и большая тревожность. В тесте «Закапывание шариков» наблюдали уменьшение количества закопанных стеклянных шариков, что вкупе с уменьшением числа грумингов свидетельствовало либо о сниженной тревожности, либо

могло быть дальнейшим проявлением низкой активности животных в экспериментальных условиях. В лабиринте Барнс мыши C57BL/Ks-db+/+m демонстрировали увеличение периода обнаружения убежища как в ходе обучения (5 попыток), так и после переобучения после смещения убежища в новое место (4 попытки). При этом не было обнаружено отличий между группами разных генотипов по индексу предпочтения нового объекта в тесте «Распознавание нового объекта». Следует отметить, что снижение локомоторной активности у мышей экспериментальной группы могло быть следствием повышенного веса и затруднять оценку нарушений памяти.

Полученные данные, по-видимому, свидетельствуют о снижении мотивации и преобладанию апатии у экспериментальных животных по сравнению с контрольными мышами, что может быть проявлением нейродегенеративного процесса.

Работа выполнена при поддержке РНФ № 22-15-00132-П.

НАРУШЕНИЕ ВОСПРИЯТИЯ СУБЪЕКТИВНОЙ МИНУТЫ ПРИ ДЕПРЕССИИ И ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Сафронов П.А., Портнова Г.В., Хайруллина Г.М., Сысоева О.В., Мартынова О.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Нарушение восприятия времени в супraseкундном диапазоне является признанным симптомом различных психических расстройств, однако его потенциал для дифференциальной диагностики остается малоизученным. Данное исследование сравнивает оценку субъективной минуты у пациентов с депрессией (F33 по МКБ-10), обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) (F42) и здоровых испытуемых.

В исследовании приняли участие 24 добровольца (17 женщин, $24,24 \pm 8,03$ года; 7 мужчин, $23,86 \pm 3,63$ года), 25 добровольцев с депрессивным расстройством (17 женщин, $27,76 \pm 8,52$ года; 8 мужчин, $36,12 \pm 7,24$ года) и 25 добровольцев с ОКР (18 женщин, $28,33 \pm 6,88$ года; 7 мужчин, $33,29 \pm 4,75$ года). Все участники прошли интервью клиническим психологом для подтверждения диагноза. Прохождение фармакотерапии, вегетативная дисфункция, травматический опыт, неспособность справиться с тяжелым и регулярным эмоциональным стрессом оценивались в ходе структурированного клинического интервью. Оценка восприятия времени проводилась с помощью задачи воспроизведения 60-секундного интервала. Каждый участник выполнил четыре пробы: две с открытыми и две с закрытыми глазами. Статистический анализ проводился с использованием пакетов Python. *Исследование было одобрено этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Протокол по этике №2 от 30 апреля 2021 г.).*

Регрессионный анализ не выявил влияния фармакотерапии, вегетативной дисфункции или травматического опыта на восприятие времени. Однако было обнаружено влияние неспособности справиться с эмоциональным стрессом на восприятие времени с открытыми глазами в группе депрессии ($F = 4,470$, $p = 0,030$). Проверка нормальности распределения с помощью теста Шапиро-Уилка продемонстрировала, что значения продолжительности субъективной минуты внутри групп соответствуют нормальному распределению, за исключением значений, полученных для группы с депрессией в эксперименте с закрытыми глазами ($p=0,045$). ANOVA показал высокую значимость различий между группами в условии с открытыми глазами ($F = 9,94$, $p<0,01$). Тест Тьюки подтвердил значимые различия между контролем и депрессией ($p<0,01$), а также между контролем и ОКР ($p<0,01$). Для условия с закрытыми глазами (данные в группе с депрессией были распределены ненормально ($p = 0,045$)) тест Крускала-Уоллиса также выявил высокую значимость ($H = 23,35$, $p<0,01$): субъективная минута была длиннее в депрессии, чем в контроле, а при ОКР

— длиннее, чем при депрессии. U-тест Манна-Уитни подтвердил разницу между контролем и ОКР ($p < 0,01$).

Таким образом, и депрессия, и ОКР ассоциированы со значительным искажением восприятия времени. Однако природа нарушений различается: искажения при депрессии зависимы от внешних факторов (неспособности справиться с эмоциональным стрессом, а также от того открыты ли глаза), в то время как при ОКР они стабильны и более выражены, что указывает на фундаментальное нарушение внутреннего механизма отсчета. Следовательно, оценка субъективной минуты может представлять ценность для дифференциальной диагностики в клинической практике.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИВНД и НФ РАН Министерства образования и науки Российской Федерации на 2023-2025 годы.

УМЕНЬШЕНИЕ ЗАДЕРЖКИ ВЫЗВАННОГО ПОТЕНЦИАЛА НА ВЫКЛЮЧЕНИЕ ВТОРОГО СТИМУЛА В ЗАДАЧЕ ПОПАРНОГО СРАВНЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

Сафронов П.А., Митюрева Д.Г., Сысоева О.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Временная предсказуемость является фундаментальным механизмом оптимизации сенсорной обработки в мозге. В то время как ее влияние на задержки компонентов вызванных потенциалов (ВП) на появление стимулов хорошо изучены, эффекты в отношении исчезновения стимула остаются неизвестными. В связи с этим целью данной работы было выяснить, модулирует ли временная предсказуемость задержки компонентов ВП на выключение стимулов.

В исследовании приняли участие 126 добровольцев (59 мужчин и 67 женщин; $26,13 \pm 9,6$ лет). Испытуемые выполняли задачу парного сравнения длительности двух последовательно предъявляемых визуальных стимулов в виде белых звезды на черном фоне, разделенных фиксированным интервалом 0,9 с. Общая длительность пары составляла 9,6 с, а индивидуальные длительности варьировались: (3,2 с; 6,4 с), (3,6 с; 6,0 с), (4,0 с; 5,6 с), (4,4 с; 5,2 с), (4,8 с; 4,8 с), (5,2 с; 4,4 с), (5,6 с; 4,0 с), (6,0 с; 3,6 с), (6,4 с; 3,2 с). Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием 64-канальной системы (Brain Products GmbH, actiCHamp) по схеме 10–10 с референтом на FCz и заземлением на FPz. Частота дискретизации составляла 500 Гц. Предобработка данных выполнялась в MNE Python путем FIR-фильтрации (0,01–30 Гц), интерполяции артефактных каналов, удаления глазных артефактов (FastICA и ALICE). Для анализа ВП выделялись эпохи от –200 до +700 мс относительно момента выключения стимула. Топографический анализ усредненных ВП выявил канал с максимальной отрицательной активностью для N100 в интервале 80–250 мс — P6, а также канал с максимальной положительной активностью для P200 в интервале 200–400 мс — FC1. Для оценки латерализации использовались симметричные каналы P5 и FC2 соответственно. *Исследование было одобрено этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Протокол по этике №2 от 30 апреля 2021 г.).*

Тест Шапиро-Уилка подтвердил нормальность распределения задержек для каналов, по которым проводился анализ N100 (P5: $W=0.988$, $p=0.378$; P6: $W=0.983$, $p=0.125$), и каналов P200 (FC1: $W=0.984$, $p=0.137$; FC2: $W=0.991$, $p=0.598$). Парный t-тест выявил значимое сокращение задержки N100 для второго стимула только в правом полушарии (P6: $t=3.508$, $p<0.01$; P5: $t=-0.618$, $p=0.538$). Для P200 латентность была достоверно короче для второго стимула билатерально (FC1: $t=4.120$, $p<0.01$; FC2: $t=3.933$, $p<0.01$).

Данные результаты расширяют представления о роли временной предсказуемости в кодировании сенсорной информации. Было продемонстрировано, что временная предсказуемость способна модулировать задержки ВП на выключение стимулов.

Сокращение задержек компонентов ВП на выключение стимулов, следующих вторыми в паре, указывает на существование механизмов ожидания и расчета предсказуемости завершения событий. Факт того, что эффект для N100 латерализован в правой теменной коре (P6), тогда как для P200 он билатерален (FC1, FC2), указывает на различную специализацию полушарий в ранней и поздней обработке сенсорной информации в рамках предиктивного кодирования.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИВНД и НФ РАН Министерства образования и науки Российской Федерации на 2023-2025 годы.

АНАЛИЗ РОЛИ ДОФАМИНА В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ МИГРЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КРЫС С ДЕФИЦИТОМ ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА (DAT-НЕТ)

Ситдикова Г.Ф.^{1,2}, Свитко С.О.¹, Герасимова Е.В.²

¹ – Казанский федеральный университет, Казань, Россия

² – Научно-технологический университет “Сириус”,
Федеральная территория Сириус, Россия

Мигрень — распространенное неврологическое расстройство, характеризующееся повторяющимися интенсивными головными болями, затрагивающее ~15% населения, создавая значительную нагрузку на здравоохранение и экономику, в связи с серьезным ухудшением качества жизни пациентов. Несмотря на значительные успехи в разработке противомигренозных препаратов у части пациентов они показывают низкую эффективность, а также могут оказывать долгосрочные сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные побочные эффекты. Поэтому для разработки эффективных новых противомигренозных препаратов необходимо дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе патологии мигрени. Известно участие дофаминергических механизмов в патогенезе мигрени. Приступы мигрени могут сопровождаться и следовать за дофаминергическими симптомами, такими как предвестниковая зевота и сонливость, тошнота и рвота, постдромальная сонливость, эйфория и полиурия. Сообщалось, что у пациентов с хронической мигренью наблюдается повышенный уровень дофамина в плазме. Однако влияние дофамина периферические механизмы мигрени практически не изучено.

Крысы с нокаутированным транспортером дофамина (DAT-KO) – это недавно разработанная трансгенная модель животных, часто используемая для изучения дофаминергических расстройств, таких как болезнь Паркинсона и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Крысы линии DAT-KO характеризуются повышенным внеклеточным уровнем дофамина, а также когнитивными, поведенческими и локомоторными нарушениями. Крысы линии DAT-НЕТ являются гетерозиготами линии DAT-KO, у которых снижено количество сайтов рестрикции белка DAT только на одном аллеле гена, и представляют собой полезную модель для изучения роли умеренных изменений гомеостаза дофамина в механизмах мигрени.

В настоящем исследовании анализировали роль дофамина в периферических механизмах мигрени с использованием DAT-НЕТ крыс. Для это использовали метод регистрации потенциалов действия (ПД) n. trigeminalis, иннервирующего менингеальные сосуды dura mater в препарате полутел крысы. Для анализа поведенческих коррелятов мигрени у крыс применяли инъекции нитроглицерина, с последующей регистрацией механической чувствительности и фотофобии. Кроме того, выявляли эффекты дофамина и апоморфина - неселективного агониста дофаминовых рецепторов на электрическую активность в афферентах тройничного нерва крысы и на уровень внутриклеточного Ca^{2+} в изолированных нейронах тройничного ганглия крысы.

Было показано, что в поведенческой модели хронической мигрени у крыс DAT-NET наблюдается более быстрое снижение порогов механической чувствительности. Кроме того, в экспериментах с электрофизиологической регистрацией электрической активности афферентов тройничного нерва выявлено, что более низкие концентрации KCl вызывают увеличение частоты ПД, что свидетельствует о более высокой возбудимости. При этом ответы афферентов на классические алгогены – АТФ и серотонин у крыс DAT-NET не отличались от контрольных животных. Дофамин и апормофин в группе контроля вызывали про-ноцицептивную активацию афферентов тройничного нерва крысы, а также увеличение внутриклеточного уровня Ca^{2+} в культуре нейронов тройничного ганглия крысы. Полученные результаты на участие дофаминергической системы в регуляции периферической ноцицептивной сигнализации в афферентах тройничного нерва и таким образом в возникновении болевого сигнала при мигрени.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ №23-15-00328.

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ: ФРГМ И ГНТФ В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Соколова М.Г.^{2,4}, Привалова М.А.⁵, Шавуров В.А.⁴, Лопатина Е.В.^{1,3},
Поляков Ю.И.^{1,3,5}, Сотникова Д.А.^{1,3}

¹ – Институт Физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия,

² – Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
Санкт-Петербург, Россия

³ – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ – Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ – Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Введение. В настоящее время активно изучается роль нейротрофинов в развитие нейродегенеративных заболеваний. Существует мнение, что дефицит синтеза нейротрофинов может способствовать прогрессированию нейродегенеративных заболеваний.

Цель исследования: провести сравнительный анализ концентрации нейротрофина ФРГМ и ГНТФ в плазме крови у детей и взрослых с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Материалы и методы: На базе ГАУЗ «Хоспис (детский)» в Санкт-Петербурге и клинике нервных болезней ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России за период с 2015 по 2024 годы было обследовано 80 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 78 лет. Контрольную группу составляли 40 здоровых человек, из которых 20 были в возрасте до 18 лет (средний возраст 13,8 лет) и 20 человек старше 18 лет (средний возраст 25,6 лет). Первую группу (n = 15) составили пациенты детского возраста с поражением головного мозга: лейкодистрофии (болезнь Пелицеуса–Мерцбахера, болезнь Канавана, X-сцепленная форма лейкодистрофии), синдром Альперса, нейродегенерация с отложением железа в мозге, синдром Ундины, синдром Ретта. Вторая группа представлена пациентами взрослыми (n = 65) с наследственными экстрапирамидными заболеваниями: болезнь Гентингтона, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, торсионная дистония. Определение уровня ФРГМ и ГНТФ проводили иммуноферментным методом в образцах плазмы крови. Пороговые величины определения ФРГМ-20 пг/мл и ГНТФ – 5 пг/мл. Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждения: у пациентов 1-й группы двигательные расстройства наблюдались в виде спастического тетрапареза, в сочетании с гипертензионно-гидроцефальным синдромом (22%), экстрапирамидным (26%), псевдобульбарным (58%) и судорожным синдромом (87%). Все дети 1-й группы имели выраженную задержку психомоторного и речевого развития, по шкале (EDSS) имели индекс инвалидизации – 9, у 23 % была установлена трахеостома, 8% детей находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Выявлено, что уровни нейротрофинов ФРГМ и ГНТФ в первой и второй группах статистически значимо отличаются от концентраций ФРГМ и ГНТФ в контрольной группе ($p < 0,005$). Концентрация фактора роста головного мозга в плазме крови у пациентов второй группы была статистически значимо ниже (16133 ± 2142), чем в контрольной группе (27718 ± 4640) ($p < 0,005$), ГНТФ был выше ($350,5 \pm 21$), чем в контрольной группе ($235,3 \pm 14$) ($p < 0,005$).

Вывод. Сравнительный анализ показал, что концентрации нейротрофинов (ФРГМ и ГНТФ) между первой и второй группами имеют достоверные различия по уровню ФРГМ ($p < 0,005$), в тоже время ГНТФ не имеет статистически значимой разницы. Анализ данных проведенного лабораторного исследования уровней нейротрофинов в плазме крови пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга выявил сложность пептидной регуляции нервной системы на фоне текущего патологического процесса.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ САРКОПИИ ПОЖИЛЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ НА МОДЕЛИ МЫШЕЙ-MDX

Соколова М.Г.^{1,5}, Абрамова А.П.^{1,2}, Поляков Ю.И.^{2,3,4}, Киселев А.В.⁶

¹ – *Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

² – *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия,*

³ – *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

⁴ – *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

⁵ – *Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия*

⁶ – *Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Саркопия — многофакторное заболевание, имеющее сложный механизм развития, в основе, которого лежит процесс распада мышечного белка и формирование миопатического синдрома. Изучение роли жирового и углеводного обменов является актуальным направлением для поиска терапевтических направлений, предотвращающих гибель мышечной ткани у пожилых людей. В настоящий момент нет ясного понимания взаимосвязи между дефицитом дистрофина и нарушением липидного обмена. В литературе есть сведения об улучшении функциональных параметров скелетных и сердечной мышц у мышей mdx, получавших препараты для снижения уровня холестерина.

Цель. Оценка моторной активности мышечной ткани у мышей mdx на фоне применения гипогликемической и гиполипидемической терапии.

Материалы и методы. Исследование было проведено на трех группах экспериментальных животных. В первой группе экспериментальные животные (30 самцов мышей mdx в возрасте 3 месяцев) в течение 90 дней получали ежедневно с питанием гиполипидемической препарат (20 мг/кг). Во второй группе 30 самцов мышей mdx в возрасте 3 месяцев в течение 90 дней получали ежедневно с питанием гипогликемический препарат (в

дозе 15 мг/кг). Группой сравнения была группа из 30 самцов мышей mdx того же возраста. В контрольных точках 1 раз в неделю проводилось взвешивание мышей и оценка моторной активности по тесту «подъем по лестнице». Статистический анализ - пакет STATISTICA 8.0.

Результаты. На старте исследования время подъема мышей в экспериментальных группах и в контрольной группе статистически не различалась. На фоне гипогликемического препарата животные имели более высокие скорости подъема в сравнении с мышами на фоне приема гиполипидемического препарата ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипогликемический препарат (пиоглитазон), который является селективным агонистом гамма-рецепторов, влияет на функциональное состояние мышечной ткани.

СОДЕРЖАНИЕ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И УРОВЕНЬ АУТОАНТИТЕЛ К ГЛУТАМАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ NMDA-ТИПА В ЛИМФОЦИТАХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ (ЧМТ), КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ИСХОДА ЧМТ

Сорокина Е.Г.¹, Реутов В.П.², Карасева О.В.³, Семенова Ж.Б.³, Смирнов И.Е.¹

¹ – *Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России
Москва, Россия*

² – *Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия*

³ – *Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии
Департамента здравоохранения, Москва, Россия*

Активация аутоиммунного процесса после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) происходит вследствие развития воспаления, повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и выброса в кровь через повреждённый барьер структурных компонентов нервных и глиальных клеток. Увеличение содержания в крови аутоантител (аАТ) к различным мишеням мозга в посттравматическом периоде ЧМТ, прежде всего, свидетельствует о повреждении антигенных структур, в значительной степени представленных различными мембранными рецепторами функциональных белков нейронов мозга. Ранее нами показано, что при ЧМТ происходит ранняя активация аутоиммунных процессов и увеличение уровня различных аутоантител (аАТ) в сыворотке крови: к рецепторам глутамата (GluRc) AMPA- и NMDA-типов, $\alpha 2$ -субъединице рецепторов ацетилхолина, нейроглиальному белку S100b. Учитывая центральную роль оксида азота (NO) в нейрональном глутаматном (Glu)-каскаде со значительными изменениями содержания аденозинтрифосфата в нейронах, а также наличие GluRc NMDA-типа в лимфоцитах, актуальным является определение влияния NO на содержание АТФ в лимфоцитах (*in vitro*). Цель работы – определить влияние различных концентраций NO-генерирующих соединений (NaNO_2 и S-нитрозоцистеина) на содержание внутри- и экстраклеточного АТФ в лимфоцитах человека (*in vitro*) и установить связи между концентрацией NO, образующегося при ЧМТ в лимфоцитах крови, с инициацией аутоиммунных процессов у детей.

Материалы и методы. Для анализа использовали образцы крови 36 детей, перенёсших ЧМТ. Лимфоциты выделяли в градиенте фикола по стандартной методике. Определение концентрации АТФ в трис-ацетатном буфере (pH 7,76) проводили на люминометре «Lucy-1» с помощью люциферин-люциферазы («Promega»). Концентрацию АТФ выражали в нмоль/мг белка, который определяли методом Брэдфорда с помощью наборов «Fluka».

Результаты. Установлено, что увеличение уровня АТФ в лимфоцитах сразу после ЧМТ является положительным фактором, отражающим активацию лимфоцитов. При этом более высокий уровень аутоантител к GluRc сразу после тяжёлой ЧМТ является

благоприятным признаком для исхода ЧМТ и совпадает с повышением внутриклеточного АТФ в лимфоцитах. Продолжительная отрицательная динамика содержания АТФ в лимфоцитах с аналогичными изменениями концентраций АТФ в сыворотке крови при тяжёлых ЧМТ является показателем неблагоприятного исхода тяжёлой ЧМТ у детей. Продолжающееся увеличение содержания аАТ к GluRc после 2 недель ЧМТ может отражать нарастающую вторичную гипоксию. NO при умеренном повышении в плазме сразу после ЧМТ способствует повышению внутриклеточного АТФ в лимфоцитах и аАТ к GluRc, что способно активировать иммунный ответ лимфоцитов крови и защищать мозг от гипоксических повреждений. Таким образом, анализ содержания NO в крови пациентов сразу после ЧМТ и аутоантител к GluRc могут быть прогностическими показателями исхода ЧМТ.

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СРЕДИННЫХ И СТВОЛОВЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Сотников Н.С.¹, Поляков Ю.И.^{1,3,4}, Соколова М.Г.^{2,5}

¹ – *Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

² – *Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия*

³ – *Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия*

⁴ – *Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

⁵ – *Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена Санкт-Петербург, Россия*

Введение. Изучение роли центральных и периферических регуляторных механизмов нервной системы в формировании дисфункции височно-нижнечелюстного сустава до настоящего времени остается актуальным.

Цель. Проведение клинико-нейрофизиологического исследования пациентов с ДВНЧС.

Материалы и методы. Были обследованы 40 человек в возрасте от 20 до 35 лет ДВНЧС. Контрольную группу составили добровольцы 30 человек. В исследовании использовались клинические и электрофизиологические методы диагностики. Оценка функционального состояния жевательных мышц проводилась с использованием компьютерного нейроэлектромиографа M-Test «DX-Systems». Проводился анализ следующих показателей: амплитуда сжатия и жевания (мкВ), время биоэлектрической активности (мс), длительность фазы покоя (мс), коэффициент активности жевательных мышц. Электроэнцефалография проводилась на 16-канальном компьютерном электроэнцефалографе, наложение электродов проводилось по международной схеме «10–20» монополярно с референтным электродом. Использовалась программа Statistica и Microsoft Exel 2015.

Результаты. Было выявлено, что у пациентов с ДВНЧС имеют место более выраженные изменения биоэлектрической активности жевательных мышц, чем в контрольной группе. При анализе ЭЭГ-данных пациентов с ДВНЧС оценивали наличие и степень выраженности диффузных, локальных и стволовых нарушений биопотенциалов головного мозга. У 33% пациентов диффузные изменения были незначительными, у 48 % - легкими и у 18% отмечались умеренные диффузные изменения на ЭЭГ. У 89% пациентов на ЭЭГ отмечалось преобладание влияния синхронизирующих систем ствола мозга, у 69 %

пациентов выявлялась ирритация гипоталамических и мезэнцефалических структур, а у 20 % – ирритация диэнцефальных структур ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава выявленные изменения биоэлектрической активности жевательных мышц коррелируют с ирритативными изменениями стволовых структур головного мозга по данным ЭЭГ ($p < 0,05$).

ОСОБЕННОСТИ КОРТИКОСТЕРОН-АССОЦИИРОВАННОГО СИГНАЛИНГА В МОЗГЕ КРЫС WISTAR И SHR ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ И ЭФФЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Степанicheв М.Ю., Квичанский А.А., Третьякова Л.В., Овчинникова В.О., Моисеева Ю.В., Мамедова Д.И., Недогреева О.А., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Ишемическая болезнь сердца и инсульт — ведущие причины смерти в мире и в России. Пожилой возраст усугубляет течение этих болезней, а часто сопутствующая им гипертония может негативно воздействовать на функции мозга, особенно при социальной изоляции. В этой работе мы изучили, как гипертония и социальная изоляция влияют на активность генов в мозге крыс. Мы также исследовали, способность отвечать на острый стресс у крыс аутбредного стока Wistar и инбредной гипертензивной линии SHR. Для этого животных каждого генотипа возрастом 10 месяцев делили на группы, одну из которых содержали в домашних клетках в группах по 3-4 особи, а другую в одиночных клетках в течение 3-х месяцев. После этого исследовали массу тела, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Каждую из групп делили на две подгруппы, одну из которых подвергали мягкой иммобилизации. В ходе стресса оценивали изменения содержания глюкозы и кортикостерона в крови. По окончании воздействия крыс декапитировали под изофлурановой анестезией и в гиппокампе и фронтальной коре оценивали содержание мРНК генов, кодирующих глюкокортикоидный и минералокортикоидный рецепторы, 11β -гидроксистероиддегидрогеназу 1-го типа и транскрипционный фактор FK506-связывающий белок 51, методом ПЦР в реальном времени. После изоляции в течение 3 месяцев у гипертензивных крыс остановился набор веса, хотя артериальное давление не изменялось, и возрастала частота сердечных сокращений у крыс обоих генотипов. В ответ на острый стресс у крыс Wistar после изоляции подъем кортикостерона практически отсутствовал, тогда как у крыс SHR наблюдалась более сильная реакция по содержанию глюкозы и кортикостерона в крови. В мозге крыс SHR обнаружены существенные нарушения в работе системы, отвечающей за активацию сигнальных каскадов кортикостероном. В ключевых областях мозга (гиппокампе и фронтальной коре) у крыс SHR была снижена транскрипционная активность генов, кодирующих рецепторы к кортикостерону и белки, регулирующие его действие. При этом ни изоляция, ни острый стресс значимо не повлияли на эту активность. Это означает, что сама гипертония вызывает стойкие изменения в мозге, которые могут нарушать его высшие функции. При этом структура связей между экспрессией этих генов изменялась существенно и разнонаправленно у крыс исследованных генотипов как внутри гиппокампа и фронтальной коры, так и между этими структурами. Это указывает на более сложную регуляцию стрессорного ответа, не ограниченную только системой обратных связей внутри гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной или симпатoadреномедуллярной систем, но осуществляемой на уровне лимбической системы и коры больших полушарий.

Работа выполнена при поддержке РФФИ № 22-15-00132-П.

УЧАСТИЕ РАЗЛИЧНЫХ G-БЕЛОК СОПРЯЖЕННЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ АНАНДАМИДА В МОТОРНЫХ СИНАПСАХ ДИАФРАГМЫ МЫШИ

Тарасова Е.О., Балезина О.П.

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

В моторных синапсах мышцы было показано, что экзогенный анандамид (арахидонилэтаноламид, АЭА) приводит к потенциации спонтанной секреции медиатора, выражающейся в увеличении частоты миниатюрных потенциалов концевой пластинки (МПКП). Блокирование фермента деградации АЭА (гидролазы амидов жирных кислот, ГАЖК), приводящее, предположительно, к накоплению эндогенного АЭА в синаптический щели и проявлению его эффектов, при этом, обладает двояким действием – помимо прироста частоты МПКП, происходит так же и увеличение их амплитуды. Эффекты АЭА предотвращаются блокадой каннабиноидных рецепторов 1 типа (CB1), но необходимо ли при этом участие каннабиноидных рецепторов 2 типа (CB2), оставалось неясным. Мало того, хорошо известно, что активация CB рецепторов может иметь различные последствия в зависимости от того, происходит при этом коактивация G-белок сопряженных рецепторов к другим сигнальным соединениям или нет. В связи с этим, в данной работе исследовалось действие АЭА в моторных синапсах мышцы на фоне блокады CB2, аденозиновых рецепторов A2a-подтипа и рецепторов к КГРП.

Регистрация МПКП проводилась при помощи стандартного микроэлектродного метода внутриклеточного отведения потенциалов. Для этого в работе использовали изолированные нервно-мышечные препараты диафрагмы взрослых мышей, в каждом из которых производились как минимум 5 контрольных измерений и затем – как можно больше измерений в течение 1-2 часов аппликации соответствующих веществ.

На фоне обратного агониста CB2 рецепторов AM630 (10 мкМ) наблюдалось собственное действие в виде увеличения амплитуды МПКП по сравнению с контролем. Последующая аппликация АЭА (30 мкМ) на фоне AM630 не вызывала изменение амплитуды МПКП, однако приводила к приросту частоты МПКП, что свойственно действию АЭА в моторных синапсах мышцы. Другими словами, участие CB2 рецепторов не требуется для реализации потенцирующего действия АЭА на секрецию медиатора в нервно-мышечных синапсах. Ингибитор аденозиновых рецепторов A2A-подтипа ZM241385 (1 мкМ) не влиял на параметры спонтанной секреции медиатора, но на фоне его действия прирост частоты при аппликации АЭА предотвращался. То есть, коактивация A2A-подтипа рецепторов необходима для проявления эффектов, реализующихся через активацию CB1 рецепторов со стороны АЭА.

В то же время, ингибирование ГАЖК, фермента деградации АЭА, при помощи URB597 (1 мкМ), продолжало приводить к увеличению как частоты, так и амплитуды МПКП, несмотря на блокирование КГРП-рецепторов при помощи КГРП8-37 (1 мкМ). Это позволяет предположить, что КГРП-рецепторы не играют роли в проявлении эффектов эндогенно вырабатываемого (на фоне действия URB597) АЭА.

Таким образом, в данной работе предприняты первые шаги по выявлению потенциальных влияний со стороны других G-белок сопряженных рецепторов на эффекты АЭА, реализующиеся через активацию CB1 рецепторов в моторных синапсах мышцы.

БЕГОВАЯ ТРЕНИРОВКА В КОЛЕСЕ ПРЕДОТВРАЩАЕТ НАРУШЕНИЕ АВТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У КРЫС СО СТЕНОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ: СВЯЗЬ С ИЗМЕНЕНИЕМ ТРАНСКРИПТОМА АРТЕРИЙ МОЗГА

Тарасова О.С.^{1,2}, Борзых А.А.¹, Богодской К.А.¹, Дружинина А.А.^{1,2}, Кузьмин И.В.²,
Печкова М.Г.¹, Гайнуллина Д.К.^{1,2}, Махновский П.А.¹

¹ – *Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия*

² – *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

Физическая активность обладает нейропротекторным действием при глобальной гипоперфузии головного мозга, однако связь такого влияния тренировки с изменением регуляции мозгового кровотока изучена мало. Целью работы было раскрытие эффектов физической тренировки на авторегуляцию мозгового кровотока (МК) и транскриптом мелких артерий головного мозга у крыс с двухсторонним стенозом сонных артерий (ССА).

В работе использовали три группы самцов крыс Wistar: ложнооперированную сидячую (ЛО-СИД) и две группы с ССА – сидячую (ССА-СИД) и тренированную (ССА-БЕГ, свободный доступ к беговым колесам в течение 4 недель до моделирования ССА, пробег – около 1 км в сутки). ССА моделировали наложением серебряных клипс на обе общие сонные артерии, крыс брали в эксперимент через двое суток после операции. *Протокол исследования был одобрен комиссиями по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН и МГУ.*

МК в теменной коре наркотизированных уретаном крыс исследовали методом лазерной спекл-контрастной визуализации после истончения черепа. Обработку данных проводили в MATLAB: с использованием специального алгоритма для крупных ветвей средней мозговой артерии определяли диаметр, линейную и объемную скорость кровотока. Регистрировали изменения показателей при снижении системного АД путем отбора крови из нижней полой вены (суммарная кровопотеря – 25% объема циркулирующей крови).

РНК-секвенирование пиальных артерий проводили на анализаторе NextSeq 550 (Illumina, США, 75 п.н., ~60 млн прочтений/образец). Далее идентифицировали дифференциально экспрессируемые белок-кодирующие гены (ДЭГ, ТРМ >1) методом DESeq2 при $\text{padj} \leq 0.01$ и $|\text{изменении экспрессии}| \geq 1.25$. Анализ функционального обогащения биологических процессов проводили на платформе DAVID 6.8 ($\text{padj} < 0.05$).

Фоновые уровни и вызванные кровопотерей изменения АД не различались у трех групп крыс. Вместе с тем у крыс группы ССА-СИД при кровопотере отсутствовало компенсаторное расширение пиальных артерий, характерное для группы ЛО-СИД, в итоге объемная скорость кровотока у ССА-СИД значительно снижалась, тогда как в группе ЛО-СИД она несколько повышалась. Важно, что в группе ССА-БЕГ изменения диаметра артерий и скорости кровотока в них не отличались от таковых в группе ЛО-СИД.

У ССА-СИД по сравнению с ЛО-СИД было выявлено 138 ДЭГ (повышение экспрессии – 58, снижение – 80; «эффект ССА»), а у ССА-БЕГ по сравнению с ССА-СИД – 102 ДЭГ (повышение экспрессии – 78, снижение – 24; «эффект тренировки»). Анализ данных литературы показал, что подавляющая доля этих генов может изменять свою экспрессию при ремоделировании сосудов в патологических условиях. Экспрессия 10 генов была повышена под действием ССА, но снижена под действием тренировки (например, *Edn1*, *Pgf*, *Ngfr*, *Stom*, *Rasgef1b*). Напротив, экспрессия 55 генов была снижена под действием ССА, но повышена под действием тренировки, среди них – гены, связанные с регуляцией Ca^{2+} -сигнализации и сократительного аппарата гладкомышечных клеток сосудов (*Abra*, *Casq1*, *Casq2*, *Hrc*, *Kcna5*, *Npy1r*, *Palld*, *Pdlim3*, *Ppp1r12c*, *Tmem51*).

Таким образом, предварительная произвольная беговая физическая нагрузка предотвращает нарушение авторегуляции мозгового кровотока и сглаживает изменения профиля экспрессии генов в мелких артериях головного мозга крыс с ССА.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-БОС-ТРЕНИНГА ПО ЭЭГ НА УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Толстогузов С.Н., Найда Ю.В.

Тюменский государственный университет, Тюмень, Россия

Метод биоуправления на основе биологической обратной связи (БОС) по альфа-ритму ЭЭГ (8-12,9 Гц) или альфа-тренинг является перспективным современным методом в коррекции тревожных расстройств и стабилизации психоэмоционального состояния человека. Альфа-ритм, генерируемый таламо-кортикальными сетями, связывают с состоянием релаксации и когнитивного контроля. Современные данные свидетельствуют о том, что целенаправленное усиление альфа-активности через БОС ЭЭГ-интерфейс способно модулировать активность лимбической системы, снижая возбудимость амигдалы – ключевого узла в патогенезе тревоги.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния альфа-БОС-тренинга на показатели тревожности и спектральные характеристики активности мозга испытуемых.

В исследовании приняли участие 12 юношей-добровольцев, студентов университета 3-4 курса очной формы обучения, имеющих уровень тревожности выше среднего и высокий. *Исследование одобрено Комиссией по биомедицинской этике Тюменского государственного университета.* Тревожность определяли по Шкале Спилбергера-Ханина, STAI. ЭЭГ регистрировали стационарно на аппаратно-компьютерном комплексе «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (Россия, г. Иваново) по 16 отведениям (10-20). Измерение уровня ситуативной и личностной тревожности, а также фоновую запись ЭЭГ с дальнейшим спектральным анализом по показателям полной мощности проводили дважды: до и после серии сеансов альфа-БОС-тренинга. Каждый испытуемый прошел по 10 ежедневных тренировок продолжительностью 45-50 минут. В качестве контролируемого параметра выступала мощность альфа-ритма по четырем отведениям (двум затылочным и двум теменным). Испытуемые визуально управляли анимированными изображениями на мониторе компьютера, выполняя задания увеличить/уменьшить в размерах, ускорить/изменить траекторию движения объектов.

В результате исследования после серии сеансов альфа-БОС-тренинга у испытуемых в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах нами было зафиксировано повышение мощности альфа-ритма в лобных отведениях (F3; $p < 0,05$ и F4; $p < 0,01$); в правой передневисочной области (F8; $p < 0,05$) и правой теменной области (P4; $p < 0,05$), что могло указывать на формирование устойчивого расслабленного, но не заторможенного состояния и соответствовать эффектам от альфа-БОС-тренинга.

Также по итогам сеансов БОС-тренингов мы отметили существенное снижение у испытуемых дельта-активности в левом центральном отведении (C3; $p < 0,05$) и в левой височной области (T3; $p < 0,05$), что свидетельствовало о повышении корковой активности и возможном улучшении психоэмоционального состояния.

Достоверных изменений мощности спектра в тета- и бета-диапазонах после серии сеансов альфа-тренинга зарегистрировано не было.

Уровень личностной тревожности после тренировок у испытуемых также остался без изменений, тогда как ситуативная тревожность у большинства участников исследования (10 из 12 человек) сместилась в диапазон низкой и средней тревожности. В среднем снижение ситуативной тревожности составило 37%, $p < 0,01$.

Таким образом, по результатам нашей работы альфа-БОС-тренинг оказал определенное регуляторное и стабилизирующее воздействие на функциональное состояние

мозга, что делает его эффективным инструментом коррекции тревожности и повышения стрессоустойчивости.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ НА ЦИЛИАРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЭПЕНДИМЫ ЖЕЛУДОЧКОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС: ОТСРОЧЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Фоканова О.А.¹, Павлов А.В.¹, Ермакова О.В.², Фоканов К.С.¹

¹ – Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

² – Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Сыктывкар, Россия

В наших предыдущих экспериментах были выявлены непосредственные эффекты хронического низкоинтенсивного γ -излучения эпендимы желудочков головного мозга (ЖГМ), проявляющиеся в развитии атрофических перестроек и дисфункции цилиарного аппарата (Павлов и др., 2023; Ермакова и др., 2025). Изучение радиационных воздействий разной интенсивности и продолжительности на головной мозг показало, что даже хроническое низкодозовое облучение организма может инициировать долговременные - отсроченные (дни-месяцы) и отдаленные (>6 мес.) дефекты нейрогенеза (Sweet et al., 2016); повреждения структуры нейронов, глии и сосудистого эндотелия (Nakkazi et al., 2024); развитие когнитивных нарушений (Greene-Schloesser et al., 2013). Однако, изменения структуры и функции эпендимы ЖГМ в разные временные интервалы после прекращения облучения продолжают оставаться неизученными.

С помощью методики прижизненного микроскопического наблюдения (Павлов и др., 2019) изучена двигательная активность цилиарного аппарата – ДАЦА (частота биения ресничек - ЧБР, скорость цилиарного транспорта жидкости в пристеночном слое - $V_{тр}$, длительность фазы удара ресничек - $t_{уд}$) эпендимной выстилки бокового, III и IV (Бж, IIIж, IVж) желудочков и водопровода (Вп) головного мозга 10 половозрелых крыс Wistar массой 160-180 г., подвергнутых экспериментальному хроническому γ -облучению на протяжении 21 сут. (суммарные поглощенные дозы – 0,05 и 0,5 Гр) и 5 контрольных животных, находившихся в условиях естественного радиационного фона. Взятие образцов проводили через 3 мес. после завершения лучевой экспозиции.

Тенденции изменения ДАЦА, выявленные в аналогичных условиях эксперимента непосредственно после окончания облучения (Павлов и др., 2023), сохранены в полной мере: по сравнению с контролем у облученных крыс средние значения ЧБР снижены на 56-59% в Бж, IIIж, на 42-49% в IVж и на 60-64% в Вп ($p < 0,05$). Выраженность эффекта облучения на ЧБР не зависела от поглощенной дозы ($p > 0,05$ между опытными группами). Однако, несмотря на развитие признаков дисфункции эпендимной выстилки, средняя скорость транспорта жидкости в пристеночном слое ($V_{тр}$) в обеих опытных группах во всех отделах увеличилась в 2,5-2,9 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Данный феномен может быть обусловлен увеличением длительности эффективной фазы удара ресничек ($t_{уд}$) а также сохранением в составе пласта участков клеток с повышенной моторной активностью: несмотря на снижение средних значений ЧБР, сочетание этих факторов обеспечивает поддержание транспортной активности эпендимной выстилки на достаточно высоком уровне.

Таким образом, дисфункция мерцательного аппарата эпендимоцитов сохраняется на протяжении 3 месяцев после прекращения хронического γ -облучения. Отсутствие физиологического обновления популяции эпендимоцитов на клеточном уровне (Spassky et al., 2005) способствует сохранению радиоиндуцированных повреждений моторных белков,

приводящих к развитию дефектов подвижности всех или части ресничек (Nguyen et al., 2001; Shin et al., 2020) на протяжении достаточно продолжительного периода времени.

Настоящая работа выполнена в рамках государственного задания Института биологии Коми НЦ УрО РАН (№ГР125020501526-3) и Договора о научно-техническом сотрудничестве между ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (№01/27-5065 от 24.04.2025 г.).

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МОДУЛИРУЮЩИХ ВЛИЯНИЙ ОПТИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ СЕНСОМОТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ИНДИВИДОВ С РАЗНОЙ ТРЕВОЖНОСТЬЮ

Цыганова М.А.¹, Джебраилова Т.Д.¹, Коробейникова И.И.², Каратыгин Н.А.^{1,2},
Венерина Я.А.³

¹ – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² – Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий, Москва, Россия

³ – Институт психологии РАН, Москва, Россия

Цель исследования - выявить особенности влияния оптической стимуляции с частотой индивидуального альфа-пика и с частотой, превышающей ее на 2 Гц на параметры сложной сенсомоторной реакции и показатели альфа-ритма ЭЭГ у индивидов с разной тревожностью.

В исследовании на основе добровольного информированного согласия приняли участие 65 мужчин в возрасте от 18 до 23 лет. Тестировали личностную (ЛТ) тревожность (STAI) по Ч. Спилбергеру и тревожность по шкале депрессии, тревоги и стресса (Depression, Anxiety, and Stress Scale-21, DASS-21). В зависимости от уровня ЛТ, по тесту Ч. Спилбергера и с учетом выраженности нарушений по шкале тревоги DASS-21 испытуемые были разделены на три группы: с низкой (ЛТ1, n=20), средней (ЛТ2, n=28) и высокой ЛТ (ЛТ3, n=17). Испытуемые выполняли компьютеризированный тест на сложную двигательную реакцию (ВСДР в парадигме go/no-go) в трех экспериментальных ситуациях: в обычных условиях; в условиях оптической стимуляции (ОС) с частотой индивидуального альфа-пика (IAF); в условиях ОС с частотой выше IAF на 2Гц. Определяли среднее время реакции и ее вариабельность.

Регистрировали ЭЭГ (17 отведений, монополярно по схеме 10-10: F3, Fz, F4, T3, C3, Cz, C4, T4, P3, Pz, P4, O1, Oz, O2, P5, Poz, P6) в исходном состоянии и при выполнении сенсомоторных тестов. Проводили спектральный анализ альфа-диапазона ЭЭГ (8-13 Гц) с использованием метода multi-taper, реализованного посредством функции psd_multitaper модуля MNE-python. По ЭЭГ, зарегистрированной в исходном состоянии при закрытых глазах, рассчитывали частоту индивидуального альфа-пика (IAF) в затылочно-теменных отведениях.

ВСДР у испытуемых с низкой тревожностью (ЛТ1) в обычных условиях было достоверно больше, чем у испытуемых со средней (p=0,031) и высокой (p=0,019) ЛТ, в то время как испытуемые ЛТ2 и ЛТ3 групп между собой значимо не различались. На фоне ОС с частотой IAF достоверных различий средних значений и вариабельности ВСДР у испытуемых выделенных групп не выявлено. Достоверных изменений параметров ВСДР в этой ситуации по сравнению с обычными условиями не обнаружено. В условиях ОС с частотой IAF+2 Гц у испытуемых со средней тревожностью (ЛТ2) наблюдалось достоверное (p<0.05) уменьшение времени и вариабельности сложной двигательной реакции как по сравнению с обычными условиями, так и по сравнению с ситуацией ОС с частотой IAF. У

испытуемых групп ЛТ1 и ЛТ3 значимых изменений параметров ВСДР в этой ситуации не отмечалось.

Значимых различий частоты альфа-ритма ЭЭГ у испытуемых выделенных групп в исходном состоянии и при выполнении теста в обычных условиях не отмечено. У испытуемых со средней тревожностью (ЛТ2) при выполнении теста в условиях ОС с частотой IAF+2 наблюдалось достоверное ($p < 0.05$) увеличение частоты альфа-ритма фронтальных областей коры, как по сравнению с обычными условиями, так и по сравнению с ситуацией ОС с частотой IAF. У испытуемых групп ЛТ1 и ЛТ3 значимых изменений частоты альфа-ритма в этих условиях не зарегистрировано.

Впервые показано, что оптическая стимуляция с частотой IAF+2 Гц приводит к уменьшению времени и увеличению стабильности сложной двигательной реакции у испытуемых со средней ЛТ при одновременном увеличении частоты альфа-ритма ЭЭГ фронтальных областей коры.

ИНСУЛИНОВЫЙ СИГНАЛИНГ В МЕДИОБАЗАЛЬНОМ ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

Ширина Е.С.

Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

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. Целью исследования являлось определение локализации АКТ-, PI3K-, mTOR- и RICTOR-иммунореактивных (ИР) нейронов, а также нейронов, содержащих инсулиновый рецептор (INR) и инсулин-рецепторный субстрат-1 (IRS1) 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 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.

Экспрессия INR и IRS1 в нейронах ядер медиобазального гипоталамуса крысы также меняется с возрастом разнонаправлено. С возрастом экспрессия INR снижается в ARN и увеличивается в DMN и VMN. Экспрессия IRS1 не меняется в ARN и VMN и снижается в DMN по мере старения.

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. В целом, при старении наблюдаются разнонаправленные изменения экспрессии компонентов инсулинового сигналинга в нейронах туберальных ядер гипоталамуса, которые являются проявлением более общего процесса увеличения гетерогенности в стареющих органах и тканях, что приводит к регуляторным нарушениям и развитию возраст-зависимых заболеваний.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ №19-15-00039.

ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ ЛАКТОБАКТЕРИЙ В ЦЕОЛИТАХ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ МЫШЕЙ ПРИ ВВЕДЕНИИ 5-ФТОРУРАЦИЛА

Ягафарова А.И., Салихзянова А.Ф., Яковлева О.В.

*Казанский федеральный университет, Институт фундаментальной медицины и биологии,
Казань, Россия*

5-Фторурацил (5-ФУ) – противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиримидинов. Несмотря на эффективность применения 5-ФУ против различных видов рака, препарат оказывает токсическое действие на здоровые клетки и ткани, имеющие общие характеристики с клетками опухоли. Например, побочное действие 5-ФУ распространяется на клетки слизистой оболочки ЖКТ. В научной литературе сообщается, что применение 5-ФУ вызывает гиперплазию эпителия, атрофию ворсинок в тонком кишечнике, а так же снижает общее разнообразие микробиоты кишечника. Исходя из этого, манипуляции с микробиотой являются одним из способов противодействия токсическому действию 5-ФУ на ЖКТ. Целью исследования являлась оценка влияния приема лактобацилл на побочные эффекты от введения 5-ФУ.

Исследование проводили на беспородных белых мышах в возрасте 30–45 дней в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных и одобрением Локального этического комитета КФУ (№33 от 25.11.21). Животные получали внутрибрюшинные инъекции 5-ФУ (33мг/кг) в течение 4 дней (5ФУ, n=45). Далее из группы 5ФУ были отобраны мыши, для перорального введения лактобацилл в цеолитах в течение 4 дней (5ФУ+ЛБ, n=15). Для верификации токсического действия 5-ФУ в ходе эксперимента фиксировалось изменение массы тела, оценивалась гиперчувствительность толстой кишки путем измерения БСР и сенсорная полинейропатия в тесте «Волоски Фрея». Для выявления изменений поведения мышей тесты проводили в начале эксперимента, после инъекций 5-ФУ и после введения ЛБ. Для оценки уровня тревожности и стресса проводили тесты «Интегральный показатель тревожности» (ИПТ) и «Открытое поле» (ОП), тест «Закапывание шариков» проводился для оценки обсессивно–компульсивного поведения.

В группе 5ФУ зафиксировано достоверное снижение массы тела, снижение порога БСР, что указывает на висцеральную чувствительность, и снижение механического порога чувствительности. Таким образом, было подтверждено токсическое влияние инъекций 5-ФУ на мышей. По результатам теста «ИПТ» и «ОП» наблюдалось повышение уровня тревожности у мышей группы 5ФУ, а введение ЛБ достоверно снижало процент тревожных мышей ($p < 0.05$). Так же в тесте «Открытое поле» в группе 5ФУ наблюдалось снижение времени выхода из центра, что свидетельствует об уменьшении двигательной активности и усилении чувства страха и тревожности. При этом у группы 5ФУ+ЛБ время выхода из центра значительно повысилось относительно значений после инъекций 5-ФУ ($p < 0.05$), что указывает на повышение двигательной активности и уменьшение тревожности. Проявление обсессивно–компульсивного поведения не наблюдалось ни в одной из исследуемых групп.

Таким образом, пероральное введение лактобацилл сорбированных в цеолитах полностью снимало усиление тревожного состояния мышей, вызванного введением 5-фторурацила, без проявления обсессивно-компульсивного поведения.

Поддержано грантом РФФ № 24-14-00059.

СВЯЗИ РИТМОВ ЭЭГ В ПОЛУШАРИЯХ МОЗГА КАК НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ПРОЦЕССА ПРОБУЖДЕНИЯ

Яковенко И.А., Черемушкин Е.А.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Изучение межполушарной асимметрии при пробуждении из разных фаз сна остается актуальным в настоящее время. Цель проведенного исследования - выявление межполушарной асимметрии при пробуждении из 2 стадии дневного сна по показателям амплитудно-амплитудных связей ритмов ЭЭГ. Рассматривалось когнитивное пробуждение с разной эффективностью выполнения задания на модели психомоторного теста. Одновременно с выполнением задания регистрировали многоканальную ЭЭГ. ЭЭГ оценивали на основе “материнского” комплексного Morlet-вейвлета. Мерой амплитудно-амплитудного взаимодействия ритмов ЭЭГ служил коэффициент корреляции Кендалла. Когнитивное пробуждение при полном и неполном восстановлении деятельности демонстрирует различия локализации в полушариях асимметричных связей ритмов ЭЭГ и площади их распространения в полушариях. Выявлена большая площадь распространения асимметричных процессов в обоих полушариях при полном выполнении задания по сравнению с неполным на изучаемых временных отрезках. Пробуждение, сопровождающееся полным восстановлением деятельности на временном отрезке 8–5 с, характеризовалось преобладанием связей дельта-ритма в обоих полушариях, на отрезке 4–1 с стали преобладать связи тета и гамма-ритмов. При неполном восстановлении деятельности отмечено увеличение числа связей дельта-ритма на отрезке 4–1 с по сравнению с отрезком 8–5 с. Когнитивное пробуждение, сопровождающееся разной эффективностью выполнения задания, характеризуется наличием межполушарной асимметрии по показателю связей ритмов ЭЭГ. Асимметрия формируется как за счет различного расположения связей по коре больших полушарий, так и набора связей. Нами выдвинуто предположение о том, что наличие большего числа асимметричных связей на большем пространстве коры больших полушарий связано с возможностью более полноценного пробуждения и готовности к выполнению задания. Тогда как при неполном пробуждении наличие меньшего количества асимметричных связей ритмов ЭЭГ, вероятно, не позволяет поддерживать определенный уровень активации структур, необходимый для успешного выполнения задания.

Представленное исследование соответствует этическим нормам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г., а также одобрено этической комиссией ИВНД и НФ РАН (протокол №2 от 3 июня 2019 года).

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРОВОДОРОДА В МОДЕЛИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У КРЫС

Яковлев А.В., Россомахин Р.А., Ситдикова Г.Ф.

Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Период эмбрионального развития является критическим для формирования практически всех физиологических систем организма и особенно центральной нервной системы (ЦНС). Неблагоприятные факторы, влияющие на плод во время беременности, такие как заболевания матери, стресс, избыток или дефицит витаминов могут приводить к нарушению роста и развития плода. Одним из таких факторов является высокий уровень в крови гомоцистеина и его производных. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, синтезирующаяся в организме из метионина в процессе реакции трансметилирования, является предшественником для синтеза цистеина, структурного компонента глутатиона и сероводорода (H_2S). Накопление гомоцистеина может происходить вследствие генетических дефектов ферментов фолатного и/или метионинового циклов, недостатка витаминов группы В, приема лекарственных средств, почечной патологии.

Цель исследования - анализ эффектов доноров H_2S на поведенческие, когнитивные нарушения и развитие окислительного стресса потомства крыс с пренатальной ГГц. Для моделирования пренатальной ГГц самки крыс получали метионин с пищей 3 недели до и во время беременности. Потомство было разделено на группы: контрольная, с пренатальным ГГц, с введением донора сероводорода - NaHS или NAC во время беременности, с пренатальной ГГц и с введением NaHS или NAC во время беременности. Оценивали сенсомоторное развитие, поведенческие реакции и когнитивные функции у потомства. С помощью биохимическим методов анализировали уровень окислительного стресса, содержание и скорость образования H_2S в клетках головного мозга ГГц крыс. Экспериментальные протоколы соответствовали этическим нормам по гуманному обращению с животными, принятым в Казанском федеральном университете и одобрены Локальным этическим комитетом КФУ.

Было установлено, что в тканях мозга ГГц крыс наблюдалось нарушение метаболизма H_2S , активности антиоксидантных систем и накопление H_2O_2 , усиление окислительной модификации белков и перекисного окисления липидов. Поведенческие тесты показали отставание в формировании безусловных рефлексов, физических параметров а также угнетении двигательной и исследовательской активности, как у новорожденных, так и у взрослых ГГц крыс, что свидетельствовало об отставании в созревании мышечной системы. Также было выявлено существенное ослабление когнитивных способностей у ГГц крыс. Введение NaHS/NAC в пренатальный период развития компенсировало токсическое действие гомоцистеина на содержание, продукцию H_2S и экспрессию фермента CBS и восстанавливало активность антиоксидантных ферментов в клетках мозга ГГц крыс и приводило к восстановлению дефицита когнитивных способностей, параметров физического развития и сроков формирования сенсорно-двигательных рефлексов.

Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что высокий уровень гомоцистеина во время беременности у самок приводит к нарушению развития потомства. Введение NaHS/NAC в пренатальный период предотвращало поведенческие и биохимические изменения у ГГц потомства, что говорит протекторных свойствах H_2S .

Работа выполнена за счет гранта АН Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук с целью защиты докторской диссертации в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан»

АНАЛИЗ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ МИГРЕНИ У МЫШЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВИНДЕБУРНОЛА

Яковлева О.В. Гарифуллина А.Р.

Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Мигрень – хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся приступами головной боли с неврологическими и вегетативными симптомами (Menon et al., 2016; Dodick, 2018). Биохимический анализ подтвердил наличие нескольких молекул, связанных с хронической мигренью, которые могут служить биомаркерами и потенциальными терапевтическими мишенями. К ним относят пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), уровень которого у пациентов с хронической мигренью может быть повышен не только во время головной боли, но и между приступами (Alpuente et al., 2022, Gallai et al., 2003). Виндебурнол и его аналоги обладают модулирующим действием на мозговое кровообращение и гомеостаз нейронов, обладают в различной степени антигипоксической и нейропротекторной активностью (Vas and Gulyás, 2005). Целью исследования было выявление эффективности фармакологической коррекции виндебурнолом поведенческих и биохимических проявлений хронической мигрени в мышинной модели.

Исследование проводили на беспородных белых мышах в возрасте 30–45 дней в соответствии с Директивой ЕС 2010/63/ЕС по экспериментам на животных и одобрено Локальным этическим комитетом КФУ (№33 от 25.11.21). Были созданы группы: контрольная – мыши, которым вводили плацебо (0,9% NaCl, n = 14); Виндебурнол (Вб) – мыши, которым вводили Виндебурнол 20 мг/кг (n = 14). Для создания модели хронической мигрени использовались инъекции нитроглицерина (НГ) в дозе 1 мг/кг.

В нашем исследовании одна инъекция НГ у мышей вызывала стойкое увеличение тактильной чувствительности на 3 часа, хроническое введение НГ повышало как базальную, так и пост-инъекционную тактильную чувствительность. Предварительное введение в течение 10 дней Вб не изменяло характера течения острой мигрени, но замедлялось развитие хронической аллодинии: базальные тактильные пороги достоверно снижались лишь на 9 день инъекций, а пост-инъекционная чувствительность сохранялась на уровне первого дня эксперимента.

Тревожно-фобическое состояние и развитие светобоязни оценивали в тестах открытое поле (ОП), темно-светлая камера (ТСК) и коэффициента открытия век (КОВ). После инъекции НГ нами было выявлено снижение времени пребывания в светлой камере, увеличение индекса тревожности в ОП и снижение КОВ. Интересно, что мы не выявили базальных изменений КОВ, но наблюдали развитие светобоязни после инъекций НГ. Применение Вб у мышей с хронической мигренью снимало как светобоязнь, анализируемую в ТСК и КОВ, так и тревожность в ОП и ТСК.

Биохимический анализ показал увеличение концентрации CGRP и фактора некроза опухоли альфа в плазме и мозге мышей. Мы не выявили изменений содержания интерлейкинов 1б и 6 в плазме, но их содержание увеличивалось в мозге животных. Предварительное введение Вб приводило к значительному снижению содержания CGRP в плазме и мозге мышей с моделью хронической мигрени. При этом мы наблюдали снижение содержания фактора некроза опухоли альфа в плазме, но не в мозге. Содержание интерлейкинов 6 и 1б в мозге было достоверно ниже значений мышей с моделью хронической мигрени.

Таким образом, предварительное введение виндебурнола замедляло развитие хронической аллодинии, снижало светобоязнь и тревожность мышей, а также восстанавливало до начальных значений содержание биохимических маркеров мигрени в плазме и мозге животных.

Работа выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства КФУ (ПРИОРИТЕТ-2030).